UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER TOULOUSE
UNITÉS MÉDICALES
ANNÉE 1970 N° 199

LE SYNDROME DE TURNER

à propos de 12 cas avec étude des corrélations génophénotypiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1970

PAR

Jacques ROUGÉ

JURY

MM. R. SOREL	Président
H. BOUISSOU	Assesseurs
A. DALOUS	
C. REGNIER	
P. ROCHICCIOLI	

TOULOUSE
IMPRIMERIE CHAUVIN
1970

LE SYNDROME DE TURNER

à propos de 12 cas avec étude
des corrélations génophénotypiques

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536511_0010

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER TOULOUSE
UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1970 N° 199

LE SYNDROME DE TURNER

à propos de 12 cas avec étude des corrélations génophénotypiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1970

PAR

Jacques ROUGÉ

JURY

MM. R. SOREL	Président
H. BOUISSOU	Assesseurs
A. DALOUS	
C. REGNIER	
P. ROCHICCIOLI	

TOULOUSE
IMPRIMERIE CHAUVIN
1970

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

118, route de Narbonne - TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

UNIVERSITES MEDICALES

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE..... MM. **Lareng.**
1er VICE-PRESIDENT. . . . . **Mathis.**
DIRECTEUR DE L'UNIVERSITE DE SCIENCES MEDICALES. . . . . **Monnier.** TOULOUSE-PURPAN
DIRECTEUR DE L'UNIVERSITE DE SCIENCES MEDICALES. . . . . **Enjalbert.** TOULOUSE-RANGUEIL
DOYENS HONORAIRES ..... MM. **Lazorthes, Gorse, Calvet,**

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. **Vallois, Tapie, Delas, Riser, Bugnard, Vincent, Morel, Bouisset, Calmettes, Thomas, Lagrot, Dulucq.**

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique	MM. **Dardenne.**
Clinique médicale Sud	**Gadrat.**
Clinique chirurgicale	**Ficat.**
Clinique chirurgicale A et gynécologique	**Poulhès.**
Clinique chirurgicale B et du cancer	**Grimoud.**
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	**Pasquié.**
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	**Rieunau.**
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	**Enjalbert**
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	**Bazex.**
Clinique des maladies des voies urinaires	**Lhez.**
Clinique des maladies infectieuses	**Armengaud Max.**
Clinique médicale infantile et puériculture	**Sorel.**
Clinique médicale de la première enfance	**Bardier.**
Clinique de neuro-chirurgie ...	**Lazorthes.**
Clinique neurologique et psychiatrique	**Géraud.**
Clinique obstétricale	**Pontonnier.**
Clinique odonto-stomatologique	**Cadenat.**
Clinique ophtalmologique	**N...**
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	**Calvet.**
Clinique de pneumo-phtisiologie	**Delaude.**
Clinique rhumatologique	**Ruffié René.**
Accouchement et obstétricie sociale	**Monrozies.**
Anatomie	**Bastide.**
Anatomie pathologique	**Fabre Jacques.**
Anesthésie et réanimation.....	**Lareng.**
Bactériologie et virologie	Mme **Enjalbert.**
Biophysique médicale A	MM. **Auvergnat.**
Biophysique médicale B	**Bru.**
Chimie biologique	**Valdiguié Paul.**
Electro-radiologie	**Marquès.**
Embryologie générale	**Broussy Jean.**
Hématologie	**Ruffié Jacques.**
Histologie	**Bimes.**
Hydrologie thérapeutique et climatologie	**N...**
Cardiologie clinique et expérimentale.	**N...**
Hygiène et médecine sociale ..	**Monnier.**
Immunologie.	**Ducos.**
Médecine légale et médecine du travail	**Planques.**
Pathologie chirurgicale	**Dambrin.**
Pathologie générale et médecine expérimentale	**Sendrail.**
Pathologie médicale	**Ribaut.**
Physiologie	**Laporte Yves.**
Physiologie appliquée et pharmacologie	**Balsset.**
Sémiologie et clinique médicale	**Laporte Jacques.**
Thérapeutique	**Darnaud.**

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et embriologie.....	MM. **Guilhem.**
Anatomie pathologique	**Bouissou**
Biochimie médicale	**Douste-Blazy.**
Histologie et embryologie	**Planel.**
Oto-rhino-laryngologie	**Claux.**
Pathologie médicale	**Boulard.**
Physiologie	**Montastruc.**
Physiologie	**Bessou.**
Physique médicale	**Commanay.**
Pneumo-phtisiologie	**Migueres.**

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	M. **Fabre Jean.**
Bactériologie, Parasitologie,	Mme **Lareng.**
Biochimie médicale	**Valdiguié Pierre.**
Chirurgie générale	**Gédéon.**
Chirurgie générale	**Sarrazin.**
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	**Eschapasse.**
Electro-radiologie	**Pons.**
Electro-radiologie	**Roulleau.**
Médecine générale et thérapeutique	**Bolinelli.**
Ophtalmologie	**Déodati.**
Pédiatrie	**Dalous.**
Neurochirurgie	**Espagno Jacques.**
Médecine générale et thérapeutique	**Suc.**
Pédiatrie	**Régnier.**
Médecine générale	**Ribet.**

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	MM. **Estrade.**
Médecine générale et thérapeutique	**Bès.**
Pathologie expérimentale	**Gielzes.**
Médecine générale.	**Arlet J.**
Dermatologie, Vénéréologie. . .	**Dupré.**
Thérapeutique.	**Denard.**
Physiologie.	**Géral J.-Pierre.**
Cardiologie.	**Bounhoure.**
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie.....	**Salvador M.**
Radiologie.	**Combes P.**
Pneumo-phtisiologie.	**Albarède J.-L.**
Pédiatrie génétique médicale..	**Rochiccioli P.**
Chirurgie générale.	**Escat J.**
Chirurgie générale.	**Costagliola**
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive.	**Utheza Guy**
Urologie.	**Pontonnier F.**
Histologie, Embryologie. Cytogénétique.	**Soleilhavoup**
Biophysique.	**Guiraud R.**
Physiologie.	**Pagès Bernard**
Parasitologie.	**Larrouy**
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang.	**Bierme R.**
Anatomie et organogénèse....	**Jusklewenski S.**
Médecine interne.	**Fédou Robert.**
Chirurgie générale	**Rascol.**

AGREGES

Médecine générale	MM. **Calazel.**
Médecine générale	**Le Tallec.**
Médecine générale	**Gaubert.**
Médecine légale	**Grèzes-Rueff.**
Neurologie et psychiatrie	**Gayral.**
Ophtalmologie	**Bec.**

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM. **Souquet.**
Pathologie chirurgicale	**Dieulafé.**
Obstétrique	**Espagno Guy**

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie. . . . . M. **Laboucarie.**

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire général de l'Université. **M. Prineau J.-P.**

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIV. LEIDEN BIBL.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA TANTE ET MON ONCLE

A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture,
Officier de la Légion d'honneur.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vous nous avez toujours accueilli dans votre Service avec la plus grande bienveillance.

Veuillez trouver ici le témoignage respectueux de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BOUISSOU

Professeur à titre personnel d'anatomie pathologie et Médecin Biologiste des Hôpitaux.

Vous nous avez aidé tout le long de nos études par vos conseils avisés.

Nous vous remercions beaucoup de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DALOUS

Maître de Conférences. Agrégé de Pédiatrie.

Vous avez été d'une grande bienveillance à notre égard.

Nous tenons à vous exprimer notre reconnaissance de bien vouloir juger notre travail.

Avec toute notre gratitude pour la gentillesse que vous nous avez toujours manifesté.

MONSIEUR LE PROFESSEUR C. RÉGNIER

Maître de Conférences. Agrégé de Pédiatrie.

Avec tous nos remerciements pour le profit que nous avons tiré de votre enseignement.

Nous vous remercions beaucoup de l'honneur que vous nous faites en siégeant parmi notre Jury de Thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ROCHICCIOLI

Maître de Conférences. Agrégé de Pédiatrie.

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse; vous nous avez guidé tout au long de la réaliation de ce travail. Nous avons admiré votre grande compétence et votre générosité.

Nous vous faisons part de notre sincère reconnaissance et de notre attachement.

PLAN

I. INTRODUCTION. page 11

II. HISTORIQUE. page 13

III. OBSERVATIONS. page 17

IV. ETUDE CLINIQUE. page 39

1° Syndrome de Turner féminin.

a) Circonstances de découverte.

b) Syndrome dysmorphique.

c) Syndrome génital.

d) Anomalies associées :

1) anomalies squelettiques;

2) anomalies cardiovasculaires;

3) anomalies rénales et des voies urinaires;

4) anomalies oculaires;

5) troubles sensoriels en dehors des anomalies oculaires;

6) anomalies dermatoglyphiques;

7) anomalies endocriniennes;

8) anomalies psychiques;

9) problèmes cliniques particuliers

2° Syndrome de Turner male.

a) Historique.

b) Clinique.

V. GÉNÉTIQUE. page 89

A. Introduction.

B. Etudes du mécanisme des aberrations chromosomiques.

C. Caryotype.

D. Etude des chromosomes :

a) Chromosome X;

b) Chromosome Y.

VI. RELATION CARYOTYPE - PHÉNOTYPE page 99

I) Introduction.

II) Etude.

III) Commentaires :

1° Commentaires analytiques.

2° Commentaires étiopathogéniques.

VII. TRAITEMENT. page 121

VIII. CONCLUSIONS. page 125

IX. BIBLIOGRAPHIE. page 129

INTRODUCTION

Lorsque TURNER, *en 1938, décrivit le syndrome qui porte son nom, la définition qu'il en donnait était uniquement clinique :*

Association d'un nanisme,
d'un cou palmé,
d'une insuffisance génitale.

Il fallut attendre 1959 pour que soit découverte par FORD *l'origine génétique de cette affection.*

Depuis le cadre de ce syndrome s'est élargi :

● Extension clinique : *la meilleure connaissance des signes décrits, la découverte de nouvelles malformations, la recherche d'anomalies viscérales associées et notamment rénales, cardiaques et ophtalmiques, ont fait que, très vite, s'est dégagé un syndrome spécifique qui fut d'abord décrit chez la fille puis retrouvé chez le garçon. On en est donc arrivé à la notion d'une définition purement clinique du syndrome de Turner.*

Association d'un morphotype particulier, de malformations viscérales et d'une dysgénésie gonadique.

● Extension génétique : *à côté de la formule chromosomique XO décrite par* FORD, *on retrouva, correspondant à cette description clinique, de nouveaux caryotypes que l'on peut diviser en deux grandes catégories : les anomalies quantitatives du chromosome X (mosaïques) et les anomalies structurales de ce même chromosome. L'on doit ajouter toutefois une catégorie qui très vite sera semble-t-il appelée à disparaître avec les progrès de la technique du caryotype, les syndromes cliniques turnériens à caryotype normal XX.*

Le problème posé par ce syndrome sera donc celui de sa nouvelle définition :

— soit une définition restrictive, comprenant outre le syndrome de Turner déjà décrit, les syndromes apparentés et sur le plan clinique et sur le plan génétique;

— soit une définition restrictive : association d'un syndrome malformatif clinique et d'anomalie chromosomique déterminée.

Ce problème nosologique n'est pas encore résolu.

Nous avons relevé, dans les services de médecine infantile et de pédiatrie de l'Hôpital Purpan, 12 cas de syndrome de Turner et à l'occasion de cette série nous essaierons dans un premier temps de donner de ce syndrome une description clinique aussi complète que possible, d'en étudier les mécanismes génétiques et enfin nous analyserons les relations entre les tableaux cliniques et les formules chromosomiques correspondants, pour en dégager si possible une pathogénie.

HISTORIQUE

C'est Morgagni qui, le premier, au XVIII[e] siècle, remarque et décrit au cours d'une autopsie chez une femme de petite taille l'absence d'ovaires.

Il faut attendre 1920 pour que soient rapportées plusieurs observations de nanisme associé à une insuffisance ovarienne.

Il s'agit surtout du travail des auteurs Allemands, entre autres Sellhein, Randerath, Schurmann et Goldwasser et des auteurs Italiens Pela et Tronci.

1938 est l'année où l'anglais Turner, et ceci à l'occasion de 7 cas personnels, a le mérite de faire le rapprochement de toutes ces observations et de créer un syndrome autonome associant un nanisme, un cou palmé et une insuffisance génitale.

A partir de ce moment l'évolution dans la connaissance de ce syndrome va se faire en trois étapes :

1° ETAPE CLINIQUE

Qui se présente sous un double aspect, description de signes nouveaux et essaie de classification clinique aboutissant à la publication d'un certain nombre de syndromes, tels que :

— le syndrome de Morgagni-Turner (Rossi, 1954) ;

— le syndrome du Pterygium (Skelbred, 1953, et Rossi) ;

— la dysplasia myodesmogonica (Guenther, 1955).

Nous ne retiendrons que le syndrome de Bonnevie-

Ulrich, appellation encore employée, et qui correspond au syndrome de Turner chez le nouveau-né.

Il comprend :

— pterygium coli associé ou non à des replis cutanés siégeant aux aisselles, aux plis du coude, au creux poplité;

— des œdèmes lymphangiectasiques du dos, des mains, des pieds;

— des anomalies caractéristiques du visage, épicanthus, hyperthélorisme, implantation basse des oreilles et des cheveux;

— enfin des dystrophies unguéales et quelques anomalies cutanées complètent le tableau.

2° ÉTAPE ÉTIOPATHOGÉNIQUE

Successivement trois étiopathogénies ont tenté d'expliquer l'origine de cette affection :

a) Origine ovarienne

La découverte de l'agénésie globale ovarienne a fait que quelques auteurs lui ont attribué le primum movens de l'affection. Certains ont même parlé de nanisme ovarien, mais cette tendance va vite être dépassée par la théorie de l'origine hypophysaire.

b) Origine hypophysaire

En 1948, Harvier, Gournay, Camus et Vissian établissent un parallèle avec le nanisme hypophysaire déjà connu.

Albeaux, Fernet et Deribreux mettent en avant une atteinte infectieuse des centres infundibulo-tubériens survenue *in utero* lors des premières semaines de la vie embryonnaire.

Ils s'appuient notamment sur la connaissance récente des embryopathies dues aux infections virales, en particulier de la rubéole.

Ils expliquent l'agénésie ovarienne par la neutralisation momentanée de l'effet inducteur de l'infundibulo-tuber et de l'hypophyse qui sont capables de récupérer ensuite une activité après guérison de l'infection.

Ezes admet, lui aussi, l'origine centrale, mais elle ne

lui paraît pas expliquer tous les cas d'infantilisme ovarien.

Enfin une thèse parisienne reprendra ces idées en 1955. Mais très vite la troisième tendance prédominera.

c) Origine génétique

De nombreux auteurs l'avaient déjà pressentie sans toutefois pouvoir en apporter la preuve. En fait, ce seront les résultats obtenus par des biologistes canadiens qui vont permettre d'aboutir. En effet, en 1949, Barr et Bertran distinguent chez le chat une différence morphologique entre les cellules nerveuses de la femelle et celles du mâle.

Puis, dès 1953, Moore, Graham et Barr observent cette différence dans les cellules épidermiques de l'espèce humaine et en 1954 dans tous les tissus humains. C'est la découverte de la chromatine sexuelle.

Par la suite, des publications nombreuses (Polani, Grumbach, Enrengut, 1955, Neimann) font remarquer que la plupart des syndromes de Turner présentent une absence de chromatine sexuelle.

Il faut attendre quatre ans, 1959, pour que Ford, Polani, Almeida et Briggs découvrent dans plusieurs cas de Turner l'absence d'un chromosome sexuel; ces malades présentaient donc la formule suivante : 44 autosomes + X O.

Avec cette découverte débutait l'étape actuelle.

3° ÉTAPE ACTUELLE

Elle est caractérisée par une extension du syndrome :

— *extension clinique :* découverte de nombreuses anomalies et notamment sur le plan viscéral et radiologique. Apparition du « syndrome de Turner mâle » qui présente un morphotype similaire à celui décrit par Turner chez la fille;

— *extension sur le plan génétique :* à côté de cette formule chromosomique X O, découverte d'un certain nombre de formules très voisines correspondant à un morphotype et des anomalies associées similaires.

Ces formules chromosomiques peuvent être divisées en deux grands groupes :

— modification qualitative de X, c'est le cas de l'isochromosome et des deletions;

— modification quantitative, c'est le cas du mosaïcisme.

4° CONCLUSION

Ainsi donc, quelles doivent être les limites de ce syndrome ?

Faut-il les élargir de façon à inclure tous les syndromes para-turnériens ou les restreindre pour ne donner l'appellation syndrome de Turner qu'aux cas correspondant à la description princeps ?

Ceci pose dès le début le premier problème de cette affection, à savoir sa définition.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Bay... (Françoise), 16 ans.

Hospitalisée dans le service pour retard statural.

Antécédents :

— Accouchement normal, poids de naissance : 2 kg pour une gestation de 8 mois et demi, taille à la naissance : 45 cm.

— En 1965, elle est hospitalisée à Paris pour une diarrhée chronique traitée par régime sans gluten, qui s'est améliorée très rapidement.

— On ne note pas d'antécédents familiaux particuliers (deux autres sœurs en bonne santé et de taille normale).

Examen clinique :

— Le retard statural est évident : 1,36 m (moins 4,5 D S).

— Le morphogramme montre qu'il s'agit d'un retard dysharmonieux.

$$\left(\frac{I}{S} = +3\ \%,\ \frac{PT}{PC} = -4{,}5\ \%\ \text{et}\ \frac{DA}{DC} = +29\ \%\right).$$

— Sur le plan dysmorphique :

Au niveau de la face : front petit et bombé, nez fin et ensellé, ptosis congénital de la paupière supérieure gauche, obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales, lèvres épaisses.

Au niveau du cou : implantation basse des cheveux, mais pas de pterygium coli.

Au niveau du tronc : thorax en bouclier avec écartement des mamelons.

Au niveau des membres : cubitus valgus avec extrémité large et brièveté des doigts.

Enfin on retrouve quelques taches café au lait et des naevi pigmentaires.

— Anomalies viscérales :

Il n'existe ni cardiopathie ni anomalies rénales, par contre nous avons noté une hypoacousie de perception.

— Sur le plan psychique :
Il existe un retard assez net (Q I = 80).

— Sur le plan radiologique :

Nous avons retrouvé de nombreuses anomalies : signe de Kosowicz, petite selle turcique avec hypertrophie des clinoïdes, extrémité des phalangettes en houppe.

— Sur le plan génital :

Aucun caractère sexuel secondaire, normalité des organes génitaux externes.

— Sur le plan endocrinien :

Le taux de la folliculine et du prégnandiol est bas (1 gamma et 0,1 mg).

Par contre, les F.S.H. sont élevés entre 10 et 20 unités souris.

— Caryotype :

Formule 2 N = 45 (X O).

Chromatine buccale = 4 %.

En conclusion :

Syndrome de Turner typique. Le seul problème que pose ce cas est la date de mise en œuvre du traitement œstrogénique, sa vitesse de croissance étant de 3 cm par an, il semble préférable d'attendre.

OBSERVATION N° 2

Pu... (Yvette), 18 ans.

Hospitalisée dans le service pour anomalie de la différenciation sexuelle et retard statural.

Antécédents :

— Rien à signaler de particulier, accouchement normal, poids de naissance : 1,5 kg, après une gestation normale, taille à la naissance inconnue.

— A l'âge de 12 ans, hospitalisée à Foix pour séquelles de rachitisme.

— Antécédents familiaux : père de petite taille (1,60 m), mère de taille normale, six frères et sœurs de taille normale.

Examen clinique :

— Retard statural important : 1,32 m (— 5 D S) ; poids : 41,5 kg.

— Nanisme de type dysharmonieux, $\frac{D\,A}{D\,C}$ très positif.

— Sur le plan dysmorphique :

Au niveau de la face : front bombant, nez fin, micrognathisme, au niveau de la bouche un palais ogival, au niveau des yeux ptosis palpébral.

Au niveau du cou : légère implantation basse des cheveux, pas de pterygium coli.

Au niveau du tronc : thorax en bouclier avec écartement des mamelons.

Au niveau des membres : cubitus valgus, brièveté des doigts.

Enfin, naevi pigmentaires assez importants.

— Anomalies viscérales :

Pas d'anomalie cardio-vasculaire, mais à noter sur le plan rénal une anomalie du bassinet décelée par U.I.V. De plus, avons à noter une hypoacousie bilatérale.

— Sur le plan psychique :

Retard mental assez important.

— Sur le plan radiologique :

Il existe un signe de Kosowicz et une hypotrophie de l'arc postérieur de C I. La selle turcique est normale.

— Sur le plan génital :

On note un début de puberté très léger, poils pubiens

stade I, début de formation des seins très léger, pas de poils axilaires. Normalité des organes génitaux internes.

— Sur le plan endocrinien :

Une glycémie à 1,60 g.

Le taux des F.S.H. est augmenté, supérieur à 5 unités souris.

Le taux des œstrogènes est bas.

— Caryotype :

Formule 2 N = 45 (X O).

En conclusion :

Syndrome de Turner confirmé par le caryotype X O chez lequel nous sommes en train d'étudier la vitesse de croissance qui semble à l'heure actuelle stabilisée, pour instituer très prochainement un traitement œstrogénique subtitutif.

OBSERVATION N° 3

Ray... (Martine), 12 ans.

Hospitalisée dans le service, en 1966, pour retard statural et anomalie cardio-vasculaire.

Antécédents :

— Accouchement normal, poids de naissance: 3,5 kg. A noter une hémorragie méningée dans la période néonatale d'étiologie mal définie.

— Antécédents familiaux : deux sœurs de taille normale, dont l'une est âgée de 19 ans et a été réglée normalement à l'âge de 12 ans; père et mère de taille normale.

Examen clinique :

— La taille est nettement inférieure à la normale : 1,26 m (— 3 D S).

— Morphogramme :

$$\frac{I}{S} - 8\ \%, \quad \frac{PT}{PC} + 12\ \%, \quad \frac{DA}{DC} + 8\ \%.$$

— Sur le plan dysmorphique :

Au niveau de la face : le nez est petit et fin, au niveau des yeux on note une obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales et un ptosis bilatéral.

Implantation basse des cheveux et des oreilles.

Au niveau du menton : une micrognathie.

La voûte palatine est de forme ogivale.

Au niveau du cou : le cou est court, à noter un pterygium coli opéré à l'âge de 9 ans.

Au niveau du tronc : thorax en bouclier avec écartement des mamelons.

Au niveau des membres : cubitus valgus et brièveté du cinquième doigt.

Aucune anomalie particulière au niveau du membre inférieur.

Enfin, sur le plan cutané, un cutis laxa et naevi pigmentaire, surtout prédominant au niveau du thorax.

— Anomalies viscérales :

Sur le plan cardio-vasculaire : il existe un souffle systolique au 2e et 3e espace I.C.G., entendu dans le dos dans l'espace omovertébral.

Les pouls fémoraux sont perçus, mais on ne perçoit ni le poul de la tibiale postérieure, ni celui de la pédieuse.

L'examen radiographique montre une légère hypertrophie du ventriculaire gauche que confirme l'électrocardiogramme.

Enfin l'oscillométrie caractéristique amène à porter le diagnostic de rétrécissement isthmique de l'aorte.

— Sur le plan rénal :

L'U.I.V. montre un rein gauche ectopique de siège illiaque, un uretère tortueux et de légères anomalies au niveau du bassinet.

— Sur le plan psychique :

Les tests de niveau n'ont pas été pratiqués, mais il semble bien que le retard soit assez important.

— Sur le plan radiologique :

Un signe de Kosowicz sur le membre inférieur assez marqué. Une selle turcique hypoplasique.

Enfin, sur le plan vertébral, une hémisacralisation gauche de L 5.

— Sur le plan génital :

Aucun caractère sexuel secondaire, à noter simplement une vulve très infantile.

— Sur le plan endocrinien :

Taux F.S.H. entre 10 et 20 unités souris.

17 céto-stéroïdes et 17 hydroxy-corticostéroïdes sont très abaissés, respectivement à 1,4 et 1,5 pour un volume urinaire de 24 heures de 500 cc.

Enfin, la glycémie est normale, le reste du bilan hormonal est normal lui aussi.

— Caryotype :

Formule 2 N = 45 (X O).

Chromatine buccale = 4 %.

En conclusion :

Syndrome de Turner 45 X O présentant deux problèmes : un rétrécissement isthmique de l'aorte, et un syndrome d'infection urinaire à répétition dont l'urographie a permis de déceler l'origine dysmorphique.

OBSERVATION N° 4

Boy... (Dominique), 10 ans 3 mois.

Hospitalisée dans le service de médecine infantile pour retard statural.

Antécédents :

— Accouchement normal, poids de naissance: 3,200 kg, aucun incident particulier n'est à noter durant la gestation.

— On ne note pas d'antécédents familiaux particuliers, la taille des parents est normale.

Examen clinique :

— Le retard statural est relatif pour un syndrome de Turner; taille : 1,26 m (moins 1,5 D S).

Son poids est de 26 kg.

— Le morphogramme montre une de $\frac{DA}{DC}$ à + 3 %, un rapport $\frac{I}{S}$ à — 2 %, enfin un rapport $\frac{PT}{PC} = 0$.

— Sur le plan dysmorphique :

Au niveau de la face : front bombant, nez pointu, ptosis palpébral, rétrognathisme.

Au niveau du cou : implantation basse des cheveux, pas de pterygium coli, mais cou court.

Au niveau du tronc : thorax en bouclier avec très net écartement mamelonnaire.

Au niveau des membres : cubitus valgus et extrémité trapue des doigts. On note de plus une brièveté du quatrième doigt.

Enfin, on note un très grand nombre de naevi pigmentaires prédominant au niveau de la face et du thorax.

— Anomalies viscérales :

Il n'existe pas d'anomalies cardiaques; par contre, sur le plan rénal, à signaler une bifidité du rein gauche visible à l'U.I.V. qui, cliniquement, n'a donné aucun signe.

— Anomalies sensorielles :

L'audiogramme a montré une chute bilatérale dont la perte totale se situe à 0,8 % à droite et à gauche.

— Sur le plan psychique :

Un relatif retard intellectuel est à signaler, par contre nous avons noté une organisation cérébrale en miroir qui se traduit par une écriture en miroir.

— Sur le plan radiologique :

Seul un signe de Kosowicz est noté, nous n'avons pas retrouvé de signe d'Arch.

— Sur le plan génital :

Normalité des organes génitaux externes.

— Caryotype :

Chromatine buccale = 4 %.

Caryotype formule : 69 cellules 2 n = 46 X X
30 cellules 2 n = 45 X O
1 cellule 2 n = 47 X X + C.

En conclusion :

Syndrome de Turner typique sur le plan somatique, particulier sur le plan caryotypique puisque correspondant à une mosaïque. Il faut attendre le bilan laparoscopique pour pouvoir en faire un pronostic.

OBSERVATION N° 5

Tro... (Henriette), 12 ans.

Hospitalisée dans le service en juillet 1969 pour un purpura thrombocytopénique évoluant depuis un an, associé à un retard mental important et des anomalies morphologiques qui ont fait penser à une possibilité de syndrome de Turner amenant à pratiquer un caryotype (formule 44 + X O).

Elle fut réhospitalisée en décembre 1969 pour bilan général du syndrome de Turner.

Antécédents :

— Accouchement normal, poids de naissance : 3,2 kg, taille inconnue.

— Antécédents familiaux : une sœur qui présente un important retard psychomoteur (10 mois), deux cousins germains qui présentent eux aussi un retard psychomoteur et une anomalie de l'hémotase.

Examen clinique :

— Retard statural important : 1,20 m (— 3 D S).

— Morphogramme :

$$\frac{I}{S} \text{ — 10 \%, } \frac{PT}{PC} \text{ — 10 \%, par contre } \frac{DA}{DC} \text{ normal.}$$

— Sur le plan dysmorphique :

Il existe peu d'anomalie caractéristique du syndrome de Turner.

Au niveau de la face : hypertélorisme, strabisme et palais ogival.

Au niveau du tronc : thorax en bouclier avec écartement des mamelons.

Pas d'anomalie au niveau des membres.

— Sur le plan radiologique :

Un signe de Kosowicz du membre inférieur caractéristique est retrouvé. La selle turcique est de taille petite.

— Sur le plan génital :

Absence de caractère sexuel secondaire, pas d'anomalie des organes génitaux externes.

— Sur le plan psychique :

Retard psycho-intellectuel important.

— Sur le plan endocrinien :

Taux des F.S.H. élevé, celui de la folliculine et du prégnantion est abaissé.

— Anomalies viscérales :

Pas d'anomalie cardiaque et rénale, mais un purpura thrombocytopénique.

Il s'agit d'un purpura ecchymotique en larges plaques sans purpura pétéchial et siégeant au niveau de la face et beaucoup moins au niveau des membres.

Le bilan montre une thrombocytopénie évidente (20 000 plaquettes sur une F.N.S. qui par ailleurs est normale), par contre le médullogramme montre une moelle riche en mégacaryocytes normaux. La V.S. est à 40 mm à la première heure et l'électrophorèse ne montre pas d'anomalie.

Exploration du déficit plaquettaire :

Les anticorps antiplaquettaires et les anticorps antinucléaires sont négatifs, les principales réactions virales sont elles aussi négatives, d'autre part l'enfant n'a jamais pris de médicament réputé cytotoxique, le bilan de l'hémotase est subnormal compte tenu du déficit plaquettaire important.

Il faut noter surtout un caractère particulier de ce purpura qui est la rapide réparation sans aucune thérapeutique, comme s'il s'agissait de crise de thrombocytopénie déclenchée par agent extérieur inconnu.

(Tout dernièrement cet enfant a fait une crise thrombocytopénique importante au cours d'un épisode grippal.)

— Caryotype :

44 + X O.

Chromatine sexuelle négative.

En conclusion :

Syndrome de Turner 44 X O associé à un purpura thrombocytopénique.

Ce purpura est très certainement familial étant donné les antécédents familiaux de cet enfant et la non découverte d'une étiologie précise.

Il s'agit donc d'une fragilisation plaquettaire constitutionnelle se traduisant par des crises thrombocytopéniques sous l'influence d'agent extérieur (agent viral grippal il y a quelques mois).

Y a-t-il un rapport entre ce purpura familial et le syndrome de Turner ?

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'observation décrivant cette association.

Il sera toutefois intéressant de faire une étude des caryotypes familiaux, notamment chez la sœur et les cousins germains qui présentent eux aussi un retard psycho-intellectuel et des anomalies plaquettaires.

OBSERVATION N° 6

Rob... (Annie), 18 ans.

Hospitalisée en 1967 pour un bilan du syndrome de Turner confirmé par le caryotype.

Antécédents :

— Accouchement normal, poids de naissance : 3,5 kg, taille inconnue.

— Antécédents familiaux : rien à signaler de particulier.

Examen clinique :

— Retard statural important, taille : 1,37 m pour un poids de 37 kg.

— Sur le plan dysmorphique :

Au niveau de la face : visage d'aspect vieillot avec

implantation basse des cheveux et des oreilles. Un hypertélorisme.

Au niveau du tronc : thorax en bouclier avec écartement des mamelons.

Au niveau des membres : un cubitus valgus assez important.

Enfin, sur le plan cutané, de nombreux naevi pigmentaires sans localisation précise.

— Anomalies viscérales :

Pas d'anomalies cardio-vasculaires, mais sur le plan rénal une hyperleucocyturie au compte d'Addis témoignant une infection urinaire sans toutefois mettre en cause un germe précis à l'uroculture.

L'U.I.V. pratiquée ne montre pas d'anomalie rénale. Aucune autre anomalie viscérale n'est à signaler.

— Sur le plan psychique :

Retard mental peu important.

— Sur le plan radiologique :

Un signe de Kosowicz du membre inférieur, de petites anomalies de la charnière crânio-rachidienne (odontoïde faisant un angle obtu par rapport au corps de l'axis).

La selle turcique est de taille normale, à noter un pont interclinoïdien postérieur.

— Sur le plan génital :

Lors de sa première hospitalisation, à l'âge de 16 ans, aucun caractère sexuel secondaire n'était apparu, les organes génitaux externes étaient normaux.

Sous l'influence du traitement, apparition assez rapide d'une pilosité axillaire et pubienne, d'un développement mammaire et de cycle mensuel artificiel.

— Sur le plan endocrinien :

Le taux des F.S.H. est nettement augmenté, le taux de la folliculine et du prégnandiol abaissé (4 gama et 0,1 mg). La glycémie est normale.

— Caryotype :

Formule 2 N = 45 (X O).

Chromatine buccale : 2 %.

En conclusion :

Syndrome de Turner 45 (X O) dont l'intérêt vient du fait qu'elle a été mis sous traitement hormonal depuis deux ans. Ce traitement a amené l'apparition de cycles artificiels; le développement de caractère sexuel secondaire (pilosité pubienne et axillaire) et surtout une modification d'ordre psychique très importante.

Cette jeune fille qui auparavant était triste, sans goût pour la coquetterie, introvertie, répondant difficilement aux questions, est devenue sous l'influence de ce traitement une jeune fille gaie, coquette et souriante, ayant un contact avec le monde extérieur totalement modifié, notamment avec son milieu familial.

A noter que ce traitement a été institué tardivement, sa vitesse de croissance étant supérieure à 3 cm par an jusqu'à un âge assez avancé.

OBSERVATION N° 7

Bel... (Martine), 13 ans.

Hospitalisée en mars 1965 pour un retard statural.

Suivie à la consultation du Professeur Rochiccioli pendant trois ans, fut de nouveau hospitalisée en 1969 pour anomalie rénale ayant entraîné une hydronéphrose.

Antécédents :

— Accouchement prématuré, poids de naissance: 2,5 kg pour une gestation de 8 mois.

Le développement psychomoteur s'est effectué avec un certain retard, station assise : 13 mois, premiers pas : 18 mois.

Elle n'a pas présenté d'incident pathologique notable.

— On ne note rien de particulier dans les antécédents familiaux.

Examen clinique :

— Retard statural important : 1,15 m (— 4,2 D S).

— Sur le plan dysmorphique :

Au niveau de la face : front petit et élargi transversalement, obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales,

nez petit, implantation basse des cheveux et des oreilles, palais ogival.

Au niveau du cou : cou court avec pterygium coli.

Au niveau du tronc : thorax en bouclier, avec écartement des mamelons.

Au niveau des membres: cubitus valgus, mains courtes et massives. Rien d'anormal au niveau des membres inférieurs.

Enfin, sur le plan cutané, de nombreux naevi pigmentaires.

— Anomalies viscérales :

Il n'existe pas de cardiopathie congénitale ni de surdité (audiogramme normal).

Par contre, il existe une importante malformation rénale, rein en fer à cheval, avec hydronéphrose gauche ayant nécessité une opération en septembre 1969.

— Sur le plan psychique :

Le niveau mental est assez bas.

— Sur le plan radiologique :

Signe de Kosowicz du membre inférieur.

Selle turcique peu profonde et évasée.

Aspect convexe de la gouttière basilaire, l'odontoïde dépasse de plus d'un cm la ligne de Chamberlain.

— Sur le plan génital :

Aucun caractère sexuel secondaire, normalité des organes génitaux externes.

— Sur le plan hormonal :

Le taux des F.S.H. est élevé, la courbe d'hypoglycémie provoquée est de type para-diabétique.

— Caryotype :

Formule 2 N = 45 (X O).

Chromatine buccale négative.

En conclusion :

Syndrome de Turner 45 (X O) avec malformation rénale sévère nécessitant une intervention chirurgicale.

OBSERVATION N° 8

Gri... (Annie), 17 ans.

Hospitalisée en mai 1970 pour un bilan de syndrome de Turner.

Antécédents :

— Accouchement normal, poids de naissance : 3,2 kg, taille inconnue.

— Antécédents familiaux, rien à signaler.

Examen clinique :

— Retard statural important: 1,40 m (— 3 D S) pour un poids de 41 kg.

— Le morphogramme ne montre rien de particulier.

— Sur le plan dysmorphique :

Au niveau de la face : peu d'anomalie, le nez est fin, un léger épicanthus, enfin au niveau de la bouche un palais ogival.

Pas d'implantation basse des oreilles, ni des cheveux.

Au niveau du cou : pas de pterygium coli.

Au niveau du tronc : thorax en bouclier avec écartement des mamelons.

Au niveau des membres: cubitus valgus, mains courtes, doigts boudinés.

Aucune anomalie notable au niveau des membres inférieurs.

Sur le plan cutané, quelques naevi pigmentaires.

— Anomalies viscérales :

Pas de malformation cardio-vasculaire ni rénale.

Pas d'anomalie oculaire.

Sur le plan auditif, une légère baisse de l'acuité en rapport certainement avec une otite ancienne.

— Sur le plan psychique :

Niveau mental normal, légère lenteur à l'accomplissement.

— Sur le plan radiologique :

Signe de Kosowicz du membre inférieur, extrémité en carré des phalangettes.

Pas d'anomalie de la selle turcique, pas d'anomalie de la charnière cervicale.

— Sur le plan génital :

Pas de caractère sexuel secondaire. Organes génitaux externes normaux.

— Sur le plan hormonal :

Taux des F.S.H. nettement augmenté.

Glycémie normale.

— Caryotype :

Formule 2 N = 45 (X O).

Chromatine buccale négative.

En conclusion :

Syndrome de Turner 45 (X O) dont nous étudions la vitesse de croissance pour pouvoir instituer très prochainement un traitement hormonal subtitutif.

OBSERVATION N° 9

Sla... (Aïcha), 6 ans.

Hospitalisée dans le service en juillet 1970 pour bilan de retard statural.

Antécédents :

— Accouchement normal, poids de naissance : 3,1 kg, taille inconnue.

— Antécédents familiaux : pas de renseignements connus.

Examen clinique :

— Retard statural important : 93 cm (— 4,5 D S).

— Morphogramme de type androïde.

$$\left(\frac{I}{S} - 17\ \%,\ \frac{P\,T}{P\,C} + 4\ \%,\ \frac{D\,A}{D\,C} + 1\ \%\right).$$

— Sur le plan dysmorphique :

Au niveau de la face : cheveux implantés bas sur le front et la nuque. Les anomalies de la face sont masquées en partie par le type racial de l'enfant : front bombé et étroit, hypertélorisme, épicanthus, pas d'obliguité anti-mongoloïde des fentes palpébrales, taches sclérales grises, nez épaté, lèvres épaisses, menton petit, palais ogival, dents mal implantées se chevauchant.

Au niveau du cou : brièveté et ébauche de pterygium coli mis en évidence par l'hyperextension latérale de la tête.

Au niveau du thorax : élargissement antéro-postérieur en bouclier avec écartement excessif des mamelons.

Au niveau des membres supérieurs : cubitus valgus, doigts petits et boudinnés.

Au niveau des membres inférieurs : orteils petits.

— Anomalies viscérales :

Pas d'anomalie cardio-vasculaire.

Au niveau des reins : une bifidité pyélique bilatérale mise en évidence par l'urographie intraveineuse.

Au niveau de l'audition : une surdité de transmission.

— Sur le plan psychique :

Retard intellectuel important, Q.I. = 55.

— Sur le plan radiologique :

Signe de Kosowicz du membre inférieur positif.

Au niveau des mains : épiphyse triangulaire, brady-métacarpie des 4e et 5e doigts, axe du 4e doigt incurvé, position haute du semi-lunaire.

Petite selle turcique, crâne allongé.

— Sur le plan génital :

Rien de particulier à signaler.

— Sur le plan endocrinien :

Le dosage de la F.S.H. est inférieur à 2 unités souris.

Les examens biologiques pratiqués se sont révélés normaux.

— Caryotype :

Formule 2 N = 45 (X O).

Chromatine buccale = 3 %.

En conclusion :

Syndrome de Turner 45 (X O) avec signes morphologiques, radiologiques typiques et sur le plan viscéral présentant une anomalie rénale à type de bifidité pyélique bilatérale.

OBSERVATION N° 10

Gal... (Dominique), 11 ans.

Hospitalisée en avril 1967 pour retard statural dont l'origine chromosomique a été confirmée par le caryotype, suivie à la consultation du Professeur Rochiccioli.

Sa vitesse de croissance étant nettement supérieure à 3 cm par an, aucune thérapeutique n'a jamais été pratiquée jusqu'à maintenant.

Antécédents :

— Accouchement normal, mais prématuré; poids : 1,9 kg.

— Antécédents familiaux : rien à signaler.

Examen clinique :

— Retard statural important : 1,12 m (— 4 D S).

— Morphogramme :

$$\frac{I}{S} + 4\ \%, \quad \frac{PT}{PC} - 4\ \% \text{ et } \frac{DA}{DC} - 6\ \%.$$

— Sur le plan dysmorphique :

Au niveau de la face : peu d'anomalies du visage, seulement un petit menton et un nez fin. Une voûte palatine ogivale, pas d'implantation basse des cheveux et des oreilles.

Au niveau du cou : pas de pterygium coli.

Au niveau du tronc : thorax en bouclier avec écartement des mamelons.

Au niveau des membres : cubitus valgus, avec brièveté du 4e doigt.

Pas d'anomalie au niveau des membres inférieurs.

Sur le plan cutané, rien à signaler.

— Anomalies viscérales :

Sur le plan cardio-vasculaire, un léger souffle systolique, mais il ne semble pas y avoir de malformations cardio-vasculaires majeures.

Pas d'anomalie rénale notable.

— Sur le plan psychique :

Très léger retard.

— Sur le plan radiologique :

Signe de Kosowicz du membre inférieur.

Au niveau du membre supérieur, diminution du 4e métacarpien avec signe de Kosowicz 2 (ascension du semi-lunaire). Signe d'Archibal et aplatissement des têtes des phalanges.

Au niveau de la selle turcique, hypertrophie des clinoïdes postérieurs, avec aspect fermé de la selle.

Enfin, une légère anomalie au niveau de C 7.

— Sur le plan génital :

Rien de particulier à signaler.

— Sur le plan endocrinien :

Le taux des F.S.H. est normal.

Pas d'anomalie décelée parmi les examens biologiques.

— Caryotype :

Formule 2 N = 45 (X O).

Chromatine buccale = 1 %.

En conclusion :

Syndrome de Turner 45 (X O) avec anomalies morphologiques et radiologiques typiques, mais sans anomalies viscérales associées.

OBSERVATION N° 11

Mir... (Monique), 13 ans.

Enfant suivi à la consultation du Professeur Rochicioli depuis 1967 pour syndrome de Turner avec isochromosome X.

Antécédents :

— Accouchement normal, poids de naissance normal.

— Antécédents familiaux : mère de petite taille (1,55 m).

Examen clinique :

— Retard statural important : 1,26 m (— 3 D S), poids : 30,5 kg.

— Morphogramme (1967) :

$$\frac{I}{S} \text{ — } 9\ \%, \quad \frac{PT}{PC} \text{ — } 1\ \% \text{ et } \frac{DA}{DC} \text{ — } 10\ \%.$$

— Sur le plan dysmorphique :

Au niveau de la face : peu d'anomalies. A noter un cou un peu court, le nez fin et un micro-nanisme moyennement accentué, pas d'implantation basse des cheveux, pas de pterygium coli.

Au niveau du tronc : pas de thorax en bouclier, pas d'écartement mamelonnaire.

Enfin, au niveau des membres: un léger cubitus valgus avec un élargissement assez net des extrémités des doigts.

Sur le plan cutané: naevi pigmentaires en assez grand nombre, sans localisation particulière.

— Anomalies viscérales :

Pas d'anomalie cardio-vasculaire ni rénale cliniquement décelable. Des examens radiologiques et biologiques devant être pratiqués dans une prochaine hospitalisation.

— Sur le plan psychique :

Il semble qu'il y ait un retard mental de moyenne importance.

— Sur le plan radiologique :

Un Kosowicz du membre inférieur.

Au niveau du membre supérieur, un signe de Kosowicz (ascension du semi-lunaire) et une convexité importante de la métaphyse inférieure du radius.

Au niveau du rachis, une hypertrophie de l'apophyse transverse du radius.

— Sur le plan génital :

Apparition de caractères sexuels sans traitement au stade S 2 pour les seins, A 1 pour la pilosité axillaire et P 1 pour la pilosité pubienne.

Ce qui a amené à pratiquer une laparoscopie exploratrice dont l'étude anatomopathologique montre, au niveau de la formation ovarienne, un stroma ovarien fasciculé, dans une substance fondamentale scléro-hyaline, sans aucune autre structure spécifique, au niveau de la trompe des franges atrophiques bordées par un épithélium cubique bas. Au contact de ce tissu tubaire quelques formations cylindriques tubulaires correspondant à des restes para-ovariens et un nodule fibro-hyalin aspécifique.

— Sur le plan endocrinien :

Le taux des F.S.H. est nettement augmenté, compris entre 10 et 20 unités souris.

Le taux des œstrogènes et du prégnandiol sera étudié au cours de l'hospitalisation.

— Caryotype :

44 + X iso X.

Chromatine buccale = 9 %.

En conclusion :

Syndrome de Turner 44 + X iso X qui présente sur le plan morphologique très peu d'anomalies, si ce n'est un retard statural, modéré toutefois pour un syndrome de Turner.

Le tableau radiologique est semble-t-il plus complet.

Quant aux anomalies viscérales, elles doivent être étudiées prochainement.

Enfin, sur le plan génital, pour pouvoir apprécier la valeur de ce début de puberté, il nous faut attendre les investigations plus poussées qui seront effectuées dans la prochaine hospitalisation, notamment sur le plan biologique et hormonal.

OBSERVATION N° 12

Rou... (Natalie), 6 ans.

Hospitalisée dans le service en mars 1969 pour bilan d'un nanisme.

Antécédents :

— Accouchement normal, poids de naissance : 2,1 kg pour une durée de gestation normale. Une anoxie néonatale ayant nécessité une oxygénation assez importante.

— Antécédents familiaux : rien à signaler de particulier.

Examen clinique :

— Retard statural, taille : 89 cm (— 3 D S), poids : 10,080 kg (— 5 kg).

— Le morphogramme :

$$\frac{I}{S} \text{ — } 1\ \%, \quad \frac{D\,A}{D\,C} \text{ — } 1\ \% \text{ et } \frac{P\,T}{P\,C} \text{ — } 6\ \%.$$

— Sur le plan dysmorphique :

Au niveau de la face : grand front bombé, nez un peu court, mais pas d'implantation basse des cheveux, ni des oreilles, pas de palais ogival, pas de micrognatisme.

Au niveau du tronc : pas de thorax en bouclier.

Au niveau des membres : pas de cubitus valgus.

Enfin, pas de pterygium coli.

Sur le plan cutané : pas de naevi pigmentaires.

— Anomalies viscérales :

Pas d'anomalie cardio-vasculaire, ni de diabète, par contre existence d'une anomalie rénale (rein en fer à cheval) et une légère surdité avec perte moyenne bilatérale de 25 décibels.

— Sur le plan radiologique :

Il existe un signe de Kosowitz du membre inférieur, une selle turcique de petite taille et des têtes fémorales très développées.

— Sur le plan génital :

Rien à signaler de particulier.

— Sur le plan hormonal :

Le taux de la folliculine et du prégnandiol est dans les limites de la normale pour l'âge (3 gamma et 0,1 mg).

Le taux des F.S.H. n'est pas très élevé (inférieur à 5 unités souris).

— Caryotype :

Formule 2 N = 45 (X O).

Chromatine buccale = 6 %.

En conclusion :

Syndrome de Turner 45 (X O) peu caractéristique sur le plan dysmorphique, si ce n'est un retard statural important. A noter que le bilan endocrinien peut laisser supposer peut-être l'existence d'une atrophie ovarienne incomplète, mais le bilan exact ne pourra être effectué que grâce à une laparoscopie, qui semble à l'heure actuelle prématurée et qui sera réalisée dans les années à venir.

ÉTUDE CLINIQUE

I. SYNDROME DE TURNER FEMININ

A. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Deux éléments nous paraissent importants à envisager dans ce chapitre : l'âge d'apparition et les signes d'appel de ce syndrome.

a) L'âge d'apparition

Selon les statistiques retrouvées dans la littérature, la plus grande fréquence se situe au moment de la puberté, à un degré moindre dans la période de 0 à 1 an, le reste dans une période assez vaste entre 1 et 12 ans, sans toutefois pouvoir préciser des zones prépondérantes. Signalons, mais uniquement sur un plan anecdotique, les diagnostics tardifs tel celui du malade de Huguenin hospitalisé pour rhumatisme chronique à l'âge de 60 ans, n'ayant jamais consulté ni pour son aménorrhée ni pour sa petite taille, et chez qui l'ostéoporose marquée permit de retrouver l'agénésie ovarienne.

Selon Job, Canlorbe et Rossier, sur 30 cas, 3 sont découverts dans la période entre 0 et 1 an, 4 entre 1 et 12 mois, 7 entre 1 an et 12 ans, et 16 cas entre 13 et 18 ans.

Selon Golberg, Scully, Salomon, Steinbach, sur

87 cas, 3/4 sont vus pour la première fois entre 12 et 18 ans.

Enfin, dans notre série, sur 12 cas, 8 sont découverts à la période pubertaire, 1 se situant entre 1 mois et 2 ans et 3 entre 2 et 12 ans.

b) Les signes d'appel

Ils sont nombreux et très variés. Par ordre de fréquence :

1) *Le retard statural,* qui est une constatation souvent tardive pour deux raisons :

— la première est qu'il ne s'accompagne pas d'un retard pondéral, de sorte que la relative harmonie dans les premières années de la vie peut ne pas amener à consulter;

— la deuxième, c'est que la vitesse de croissance n'est pas uniforme et que ce retard statural peut s'installer tardivement comme nous le verrons dans la description clinique.

Notons de plus qu'une petite taille dès la naissance et surtout si elle s'associe à des stigmates turnériens, peut amener à porter ce diagnostic.

2) *L'aménorrhée :* Elle est signe d'appel fréquent. L'absence d'installation des menstruations à un âge où la puberté devrait s'être produite inquiète la famille et amène à faire examiner la jeune fille.

3) *L'aspect clinique :* Rarement le tableau complet amène à consulter, mais un certain nombre de signes et surtout leur association peut induire le diagnostic.

Il s'agit du pterygium coli associé ou non à des lymphœdèmes, des anomalies de la face, du thorax et des membres.

4) *Les anomalies viscérales:* qu'elles soient cardiaques, vasculaires, rénales, oculaires, amènent parfois une hospitalisation au cours de laquelle le diagnostic, par des examens plus complets, pourra être élaboré.

5) *Signes associés :* Les associations les plus fréquemment rencontrées sont :

— retard statural + aménorrhée;

— retard statural + stigmates turnériens;

— retard statural + anomalies viscérales, rénales surtout;

— aménorrhée + stigmates turnériens;
— status de Bonnevie-Ulrich à la naissance.

En conclusion, l'on peut dire que :

a) Le retard statural ainsi que l'aménorrhée sont les signes d'appel les plus fréquemment rencontrés;

b) Que suivant l'âge dominent certains signes :
— status Bonnevie-Ulrich à la naissance;

— retard statural associé ou non à d'autres signes dysmorphiques ou viscéraux entre 1 an et 12 ans;

— impubérisme et retard statural dans la période suivante.

B. SYNDROME DYSMORPHIQUE

1. *La taille*

a) La moyenne à la naissance se situe à 47 cm pour aboutir à l'âge adulte à 142 cm environ.

b) Taille définitive. Sur les 30 cas de Canlorbe et Job, la taille définitive varie de 135 cm à 147 cm.

— Dans la série de Haddad et Wilkins, de 135 à 152 cm.

— Dans la série de Lindstein, de 135 à 150 cm

— De même, pour notre série, la même constatation a pu être faite.

c) Taille à la naissance. Bien que ce problème ait été rarement étudié, il semble bien que la taille à la naissance soit inférieure à la normale dans des proportions relativement importantes.

d) Vitesse de croissance. Cette vitesse de croissance est en général inférieure à la normale et la poussée pubertaire ne s'effectuant pas, le déséquilibre s'accentue, de sorte que l'on aboutit à des retards staturaux très importants, situés entre 3 et 6 déviations standard.

Il peut exister d'autres types de croissance, à savoir : une taille normale à la naissance, une évolution normale jusqu'à une période située entre 6 et 7 ans, puis secondairement une stagnation plus ou moins longue qui va s'accentuer au moment de la puberté pour rejoindre d'ailleurs les chiffres retrouvés dans le cas précédent.

Enfin il existe d'authentiques syndromes de Turner avec une taille très près de la normale.

e) Explications pathogéniques. Elles sont assez pauvres :

● *Déficit thyroïdien ou hypophysaire :* La courbe de croissance est différente du type observé au cours des insuffisances thyroïdiennes ou hypophysaires, de plus tous les bilans biologiques pour déterminer cette origine se sont avérés à la limite de la normale.

● *Déficit gonadique :* L'insuffisance gonadique ne peut être retenue comme une cause satisfaisante, car le retard précède la date normale de maturation gonadique et de plus la castration thérapeutique ou médicale provoque comme on le sait une grande taille.

Mais, cependant, il faut noter que lors de la mise en route des cycles artificiels il existe souvent, mais non toujours, une poussée de croissance, ce qui tendrait à ne faire intervenir cette cause que dans une très faible proportion, ne faisant qu'accentuer un retard dont l'origine génétique et enzymologique semble plus probable.

● *Déficit en S.T.H. :* L'étude de S.T.H. a montré des taux normaux et même parfois supérieurs à la normale

On a observé une hyperplasie des cellules éosinophiles chez ces malades.

Deux hypothèses semblent à l'heure actuelle les plus satisfaisantes :

- soit une anomalie de réceptivité au niveau du cartilage de croissance;

- soit une anomalie chimique dans la composition de S.T.H. sécrété, ce qui expliquerait la non réceptivité aux injections de S.T.H. et la pauvreté des résultats de ces thérapeutiques.

Ces deux hypothèses semblent jouer, mais dans des proportions inconnues : modification chimique au niveau de la sécrétion des S.T.H. entraînant un défaut d'activité de celles-ci et de ce fait mauvaise action au niveau des récepteurs.

● *Rôle du chromosome X:* Il semble bien que l'origine génétique soit la plus vraisemblable et que les anomalies de S.T.H. soient dues à l'anomalie chromosomique. Nous verrons cette partie au chapitre génétique.

2. *Le poids*

— A la naissance, le poids est très variable suivant les auteurs, de 1,800 kg à 3,600 kg, soit 2,700 kg en moyenne. Il est à noter ici que les gros poids de naissance, chez lesquels secondairement s'est révélé un syndrome de Turner, étaient presque tous porteurs de lymphœdèmes.

— Le poids durant l'évolution est en général normal et parfois même assez fréquemment supérieur, dans des proportions qui varient suivant les auteurs entre 10 et 60 %.

Il s'agit d'une adiposité dont la répartition correspond à un type féminin.

3. *Morphogramme*

Aspect général harmonieux, $\frac{I}{S}$ — est normal, mais parfois il peut être négatif. Nos chiffres se situent à

— 1 % en moyenne, mais avec des extrêmes à — 14 %.

$\frac{P\,T}{}$ est positif de + 3 % à + 12 %.

$\frac{P\,C}{}$

Enfin, $\frac{D\,A}{D\,C}$ est fortement positif, allant jusqu'à + 27 % dans notre série.

4. *Malformations somatiques*

1. *Anomalies du visage*

Le premier élément qui frappe l'attention est l'aspect triste de ces malades dû aux traits vieillots, figés, donnant une certaine inexpressivité à ce visage.

— Le front est bombant.

— Au niveau des yeux : épicanthus, ptosis uni ou bilatéral, obliquité antimongoloïde des fentes palpébrales, hyperthélorisme et strabisme.

— Le nez est petit et fin.

— Au niveau de la bouche : un palais ogival fréquemment rencontré, associé à un micrognathisme et souvent à un rétrognathisme, des arcades dentaires exiguës donnant un aspect assez caractéristique de profil. De plus signalons une précocité dans l'apparition des dents définitives avec parfois absence d'incisives.

— Les oreilles sont implantées très bas. Elles sont souvent mal ourlées.

— Les cheveux sont eux aussi implantés très bas.

— Enfin des paralysies faciales ont été décrites.

2. *Anomalies du cou*

— Le cou est en général très court.

— Pterygium coli (cou palmé, Webbedneck) (décrit par Turner).

Cette malformation, si caractéristique de ce syndrome, peut être définie comme l'existence de replis cutanés tendus de la région mastoïdienne à la région acromiale (M^me^ Bertrand-Fontaine).

Il est souvent masqué à la naissance par un œdème cutané formant un volumineux bourrelet transversal au niveau de la partie supérieure du dos. Il ne sera marqué que secondairement.

Il est bilatéral, mais pas toujours; parfaitement symétrique.

De plus, ce repli cutané, en règle unique, peut apparaître doublé de replis accessoires qui en augmentent la largeur. La peau du repli est en général glabre, mais elle peut être velue ou même chevelue par suite de l'implantation basse des cheveux très fréquente chez ces sujets.

En fait, il existe tous les degrés entre le cou simplement court et trapu mais sans palmure et les cous véritablement « ailés », tel celui décrit par Koblinski, où l'espace sus-claviculaire pouvait retenir 45 cm^3 d'eau sur le sujet en décubitus dorsal. Lorsque la malformation est peu marquée, elle peut être rendue plus apparente du côté considéré en faisant incliner la tête latéralement du côté opposé, ce qui a pour effet de tendre et de faire saillir l'aileron cutané.

Ce repli est uniquement formé par la peau. Il n'est soutenu par aucun muscle particulier, mais on peut cependant y trouver des fibres musculaires issues très probablement du peaucier du cou ainsi qu'en témoignent les autopsies et les corrections chirurgicales de cette malformation, réalisées notamment par Funck et par M^me^ Bertrand-Fontaine.

3. *Anomalies du thorax*

Classiquement, thorax en bouclier décrit par Lisser, ou thorax en cuirasse pour Gilbert Dreyfus.

Il apparaît globuleux et est élargi dans le sens transversal, mais aussi dans le sens antéro-postérieur.

Il est parfois un peu creux au niveau de la région sternale, Del Castillo note l'écartement exagéré des mamelons, écartement surtout visible lorsque l'on est parvenu à obtenir un développement des seins par traitement œstrogénique.

Cette augmentation des diamètres thoraciques est

objectivée par la mesure du périmètre thoracique qui est en accord avec l'âge ou même parfois supérieur au périmètre normal, alors que les autres mensurations mettent en évidence l'hypotrophie staturale.

Enfin, il faut noter une diminution de l'angle de Louis.

4. *Anomalies des membres*

a) *Aux membres supérieurs :*

— Le cubitus valgus, qui est en général très important mais difficile à apprécier étant donné la très grande fréquence et notamment dans le sexe fémnin, d'un cubitus valgus physiologique.

Il correspond à un développement dystrophique des massifs trochléens et condyliens. Il s'accompagne parfois d'une limitation de l'extension.

— Les anomalies des extrémités : mains courtes et larges, brièveté surtout du 4e métacarpien. Ont été décrits certains signes plus rares, à savoir : brièveté du pouce ou du cinquième doigt, une clinodactylie, des palmures interdigitales. Enfin, plus fréquemment, des anomalies unguales avec notamment une étroitesse des ongles, parfois une hypoplasie majeure.

b) *Aux membres inférieurs :*

— genu valgum, brièveté du 4e métatarsien;

— anomalies des extrémités correspondant à celles du 4e métacarpien au niveau du membre supérieur : pieds bots, pieds talus ont été décrits, mais pour notre part aucune de ces anomalies n'a été retrouvée.

Enfin, signalons la possibilité relativement fréquente selon certains auteurs de la surélévation du cinquième doigt.

5. *Anomalies du bassin*

Il semble que le bassin soit souvent plus étroit que la normale, mais parfois, et ceci a été retrouvé dans un de nos cas, il est plus large.

6. *Anomalies cutanées*

a) La peau est fine et douce, parfois un peu sèche.

certains lui attribuent des caractères infantiles; elle n'est jamais infiltrée comme celle des myxœdémateux.

Ont été décrits des chéloïdes, un cutis laxa.

b) Les naevi pigmentaires, retrouvés dans beaucoup d'observations, Ezes, Bricaire, Desllaux, Marcel et également dans presque la totalité de nos cas. Les uns sont plats et peu pigmentés, les autres saillants et noirâtres chez un malade de Decourt, qui présentait un syndrome de Turner associé à un albinisme; il existait également des naevi mais achromiques.

c) Les lymphœdèmes situés surtout au niveau des extrémités du dos des mains et des pieds mais aussi au niveau de la nuque, pouvant parfois en imposer pour pterygium coli. La pathogénie semble à l'heure actuelle bien définie. Ils seraient la conséquence d'une hypoplasie ou aplasie même des lymphatiques superficiels des extrémités avec parfois une dérivation sur les lymphatiques profonds. C'est le signe essentiel du syndrome de Bonnevie-Ulrich.

d) Les télangiectasies, assez nombreuses, sont retrouvées dans de nombreux travaux.

7. *Etude des fréquences des différents signes*

Tableau n° I
(Tableau de Job et Canlorbe)

Dysmorphies

	Job Canlorbe	Haddad Wilkins	Lemli Smith	Pittis Coll.	Lindstein	Lamy Colll	Mosaïques
	30 cas	55 cas	25 cas	50 cas	57 cas	46 cas	8 cas
Lymphœdème	27 %	23 %	80 %	0	18 %	73 %	0
Ptérygium	33 %	50 %	52 %	40 %	30 %	51 %	0
Anomalies face	63 %	59 %	64 %	60 %		68 %	25 %
Implan. bas. cheveux	66 %	65 %	88 %		66 %	68 %	14 %
Bouclier	83 %	83 %	92 %	60 %		76 %	28 %
Cubitus valgus		62 %	72 %	36 %		71 %	75 %
Anomalies extrém.	73 %	49 %	80 %			72 %	40 %

Quelques observations sont à faire sur ces statistiques :

1° Extrême variabilité des chiffres suivant les auteurs : 27 % de lymphœdèmes pour Canlorbe et Job; 80 % pour Lemli et Smith.

Ces pourcentages s'effectuant sur un petit nombre de cas : 30 pour les premières, 25 pour les secondes, ne nous semblent pouvoir être retenus pour effectuer une statistique.

2° Il semble dans ce tableau que l'on n'ait pas tenu compte d'un élément fort important, à savoir l'âge. Ce qui expliquerait dans une certaine mesure les différences de chiffres, le lymphœdème notamment étant une anomalie de la première enfance.

3° La difficulté d'apprécier l'angle de valgisation du cubitus étant donné la non existence de critères d'angle commun à ces auteurs, explique la différence entre Pittis et Lemli et Smith. Pour certains auteurs l'on peut voir des angles de valgisation très importants, physiologiques, alors que pour d'autres la marge entre le physiologique et le pathologique est très étroite.

4° Enfin, la dernière observation nous semble être la relative valeur de ces statistiques qui ne portent que sur des chiffres très faibles. Plus intéressant, nous semble-t-il, serait de les regrouper et d'effectuer le pourcentage alors sur le chiffre global d'observations connues.

Tableau n° II

Anomalies	Nombre de cas étudiés	Nombre de cas retrouvés	%
Lymphœdème	213	83	39 %
Pterygium	271	95	35 %
Anomalies face	214	130	60 %
Thorax en bouclier	214	159	74 %
Implantation base cheveux	221	145	65 %
Cubitus valgus	184	108	58 %
Anomalies extrémités	221	104	47 %

Par ordre de fréquence, nous trouvons donc le thorax en bouclier, l'implantation basse des cheveux, les anomalies de la face, le cubitus valgus, les anomalies des extrémités et bien loin le pterygium coli et les lymphœdèmes.

Cette constatation correspond, dans une large mesure, à notre observation, puisque dans notre travail les anomalies thoraciques, thorax en bouclier et écartement mamelonnaire, viennent en premier, puis les anomalies de la face où l'une des caractéristiques communes de nos observations semble être l'aspect vieillot et triste de ce visage. L'implantation basse des cheveux est également retrouvée dans une très forte proportion. Le cubitus valgus est aussi fréquemment rencontré. Enfin, le pterygium coli vient très loin derrière ces anomalies, puisque nous n'observons qu'un seul cas.

C. SYNDROME GONADIQUE

1. *Infantilisme génital*

L'infantilisme génital est obligatoire pour poser le diagnostic de syndrome de Turner, du moins à l'âge où, normalement, le sujet devrait être pubère.

Cet infantilisme existe au niveau des caractères sexuels secondaires et au niveau des organes génitaux externes et internes.

● *Les caractères sexuels secondaires :*

Les seins ne sont pas développés, leur auréole est, en général, de faible diamètre, lisse et non pigmentée.

Parfois, cependant, l'obésité peut simuler l'existence de seins par l'abondance du panicule adipeux, mais la palpation ne décèle alors aucun lobule glandulaire.

Les poils pubiens sont absents ou très peu développés, sous forme d'un duvet assez dispersé siégeant sur les grandes lèvres. Lorsqu'elle est plus abondante, cette pilosité présente une topographie féminine, les poils axillaires sont encore plus souvent absents que les poils pubiens; ils sont parfois réduits à un fin duvet. Parfois les bulbes pileux sont réellement inexistants et le traitement qui fera apparaître une pilosité pubienne laissera les aisselles nues.

Quelquefois on note une pilosité présternale de type masculin. Parfois aussi quelques signes évoquant un hirsutisme qui demeure habituellement discret (Grumbach). Ce symptôme semble plutôt racial ou familial.

Il est indépendant du sexe génétique et ne doit, en aucune façon, être un argument pour faire considérer ces sujets comme des intersexués.

Enfin, la voix est douce et de timbre féminin.

● *Les organes génitaux externes :*

L'examen gynécologique montre presque toujours chez les sujets non traités une hypoplasie vulvaire. Toutefois, à l'âge adulte, l'orientation de la vulve est rarement antéro-postérieure comme chez l'enfant.

Les grandes lèvres sont peu volumineuses et ne sont pas pigmentées. Les petites lèvres sont encore moins développées; quant au clitoris, dans la plupart des observations, il est considéré comme normal ou plutôt petit. Certains cas ont été décrits dans lesquels il était relativement grand (Del Castillo, Pich). Ils ont pu fortifier l'opinion qu'il s'agissait de sujets de sexe masculin. (Cet élément étant associé à l'absence de corpuscule de Barr). Théorie à l'heure actuelle absolument abandonnée.

● *Les organes génitaux internes :*

Le vagin, hypoplasique, admet habituellement un doigt et conduit sur un col très petit d'un diamètre de l'ordre du centimètre, mais habituellement perceptible au toucher vaginal.

Dans quelques cas, une vaginoscopie est utile pour vérifier la présence du col lorsque le toucher vaginal est impossible et que le toucher rectal ne perçoit rien.

Enfin, signalons quelques cas d'atrésie vaginale retrouvés dans la littérature.

L'exploration des voies génitales supérieures nécessite des techniques spécialisées. Ce sont la gynécographie, la cœlioscopie et la laparotomie exploratrice.

La gynécographie ou pneumo-pelvigraphie a permis, notamment par Kundstater, Roux, Moulne, des diag-

nostics précis d'agénésie ovarienne. Mais cette technique ne donne pas toujours de bons résultats et d'utilisation plus courante sont la cœlioscopie et la laparotomie.

Ces techniques permettent d'observer, le plus souvent, un utérus présent, mais hypoplasique. Pour certains auteurs (Lisser), l'agénésie utérine existait 17 fois sur 35. En fait, il existe presque toujours un utérus, parfois d'ailleurs tellement petit qu'il peut passer inaperçu à la cœlioscopie, le fond utérin ne faisant pas saillie sur la bride transversale formée par les ligaments larges. Dans ces cas le toucher rectal permet toutefois souvent de sentir un renflement minime au milieu des ligaments larges en refoulant ceux-ci vers l'avant.

Souvent, d'ailleurs, l'apparition d'hémorragies pseudo-menstruelles après l'institution d'une thérapeutique œstrogénique viendra démontrer l'agénésie totale de l'utérus.

Dans la majorité des cas, cependant, l'utérus est visible et palpable. Il mesure deux ou trois et même jusqu'à six centimètres de longueur. Il est pourtant aplati, de consistance molle due à sa pauvreté en fibres musculaires.

Les trompes sont souvent aussi hypoplasiques; elles peuvent être courtes ou de longueur normale, mais filiforme. Parfois, cependant, elles sont comme l'utérus, de morphologie normale.

Les ovaires sont introuvables ou bien ils sont réduits à l'état de renflements fusiformes le long du bord libre des ligaments larges ou sur leur face postérieure près de ce bord (« gonades à stries » des anglo-saxons).

Parfois, ils sont plus volumineux mais dépourvus des irrégularités témoins de la maturation folliculaire.

A leur vue, on peut les classer en trois groupes :

— les agénésies ovariennes complètes

— les ovaires rudimentaires,

— et les ovaires non fonctionnels.

2. *Anatomie pathologique*

Trois cas peuvent se présenter :

— En premier, le plus classique et le plus représentatif du syndrome de Turner, est l'agénésie totale. Le prélèvement de la région annexielle ne montre aucun parenchyme ovarien. La région étant entièrement occupée par des tissus conjonctifs sans caractère précis.

— Le deuxième est l'ovaire rudimentaire; on constate l'absence de formation folliculaire à quelque stade que ce soit: le stroma est formé de fibroblastes en tourbillon. Assez fréquemment sont retrouvés des amas cellulaires à cytoplasme abondant, éosinophile, à noyaux clairs à chromatine dispersée, et localisés dans la région parahilaire au contact des nerfs et des vaisseaux.

Suivant les auteurs, ces éléments sont à rapprocher des cellules de Berger et des cellules de Leydig.

Parfois encore, on retrouve des résidus embryonnaires du corps de Wolf et du mésonéphros.

— Enfin, très exceptionnellement, on trouve des gonades différentes dans un sens nettement féminin, c'est-à-dire comportant des follicules primaires immatures.

D. LES ANOMALIES ASSOCIÉES

Les anomalies associées, au syndrome dysmorphique, à l'infantilisme génital, sont nombreuses et variées.

Nous étudierons successivement :

1° Les anomalies squelettiques.

2° Les anomalies viscérales :

— cardio-vasculaires,

— rénales,

— digestives.

3° Les anomalies visuelles.

4° Les anomalies cutanées et plus spécialement les dermatoglyphes, les autres anomalies ayant été déjà vues

dans le chapitre précédent correspondant à la description du syndrome malformatif.

5° Les anomalies sensorielles en dehors des anomalies oculaires.

6° Les anomalies psychiques.

7° Les anomalies biologiques.

8° Points particuliers.

I. ANOMALIES SQUELETTIQUES

Les dystrophies squelettiques représentent un élément fondamental dans le complexe dysmorphique du syndrome de Turner. Nous les étudierons dans trois paragraphes :

— description des signes radiologiques;

— autres anomalies squelettiques moins fréquentes;

— étude de l'ostéoporose;

— et enfin, dans un dernier paragraphe, nous essaierons de faire un commentaire des données actuelles pour, dans la mesure du possible, en dégager une étiopathogénie.

1° Signes radiologiques

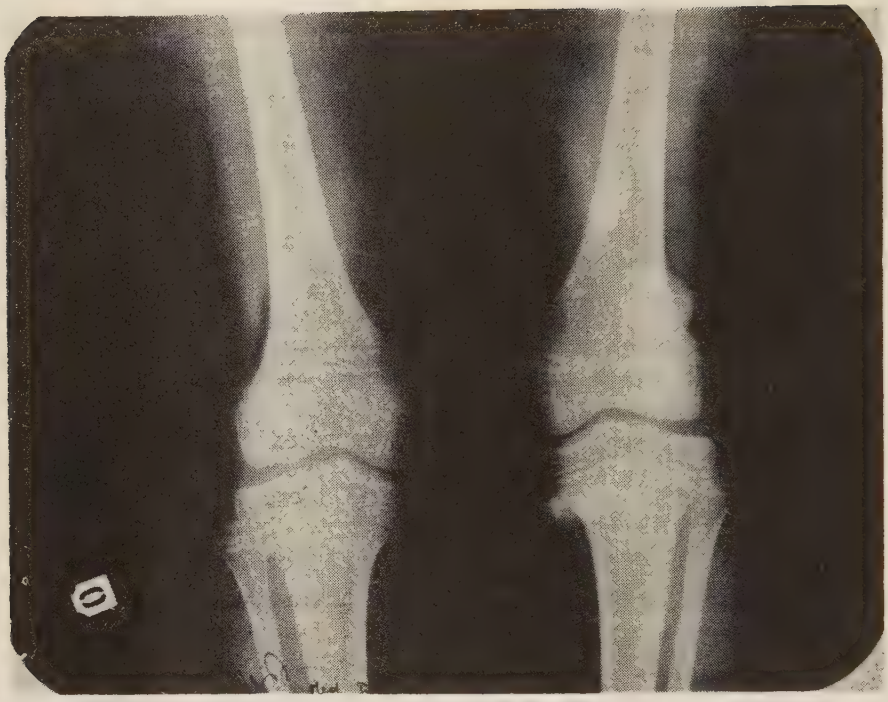
La fréquence de ces anomalies est telle que leur présence doit faire suspecter le syndrome de Turner.

A) *Signe de Kosowicz ou signe de l'enclume tibiale*

Décrit par Kosowicz en 1959, il réalise une déformation du genou et plus particulièrement du condyle tibial interne.

L'étude très détaillée de ce signe a été effectuée par Vague et Nicolino.

Il ressort de l'analyse de ces travaux un ensemble de modifications de la morphologie et de la structure osseuse du genou qui ne peut prêter à confusion lorsque le tableau est complet.



Il comporte dix points particuliers :

1) élargissement de l'extrémité supérieure du tibia par saillie en dedans du bloc épiphyso-métaphysaire du condyle interne;

2) déformation en enclume; le plateau tibial interne domine comme un promontoire la dyaphyse, donnant une impression de porte à faux;

3) spicule de l'angle inféro-interne de cette métaphyse proéminente;

4) profil interne parfois dédoublé comme par un point d'ossification complémentaire jeté en pont entre épiphyse et métaphyse;

5) plateau tibial interne oblique et incurvé en bas et en dedans;

6 et 7) assymétrie exagérée des condyles fémoraux, l'interne saillant et arrondi, l'externe, plus haut situé, est aplati;

8) rarement position haute de la tête du péroné;

9) aspect convexe vers le haut du cartilage de conjugaison tibial;

10) absence habituelle de tibia varum.

Ces anomalies morphologiques du genou semblent évoluer avec l'âge et c'est ainsi que Vague a pu décrire trois types :

— le type adulte complet, qui est celui qui prête le moins à confusion;

— le type de transition : correspondant à l'âge de la puberté et dans lequel les exostoses n'y seraient pas encore marquées;

— le type juvénile avant la puberté où les structures osseuses n'ont pas subi de déformations bien sensibles et où l'identification du signe de Kosowicz est semble-t-il assez difficile.

B) *Signe d'Archibald ou signe du 4e métacarpien*

Archibald rapporte en 1959 la brièveté du 4e métacarpien au syndrome gonadique. Signe facile à rechercher sur les clichés radiologiques mais aussi cliniquement.

En effet, il suffit de faire fermer le poing au sujet et de poser une règle tangentiellement à la tête des 4e et 5e métacarpiens pour juger si cet objet passe au-delà (sujet normal) ou bien rencontre la tête du 3e métacarpien (dygénésie gonadique).

Sur le plan radiologique, deux types ont été décrits :

— le type I où la ligne 4e et 5e métacarpiens est seulement tangentielle à la tête du 3e métacarpien (anomalie mineure);

— le type II où cette même ligne coupe la tête du 3e métacarpien (anomalie majeure).

D'autres métacarpes peuvent être également touchés, rappelons ici la formule de Kosowicz :

Longueur 1re phalange + longueur 3e phalange = longueur métacarpe ± 2 mm.

Dans le syndrome de Turner on note une prépondérance de la taille des phalanges.

Il a été également rapporté d'autres anomalies moins

spécifiques mais auxquelles il faut attribuer une certaine valeur : une brachydactylie peut être le résultat d'une réduction de taille d'une phalange, la clinodactylie n'est pas exceptionnelle.

De petites modifications épiphysaires des phalanges, éversion des épiphyses des phalanges vers la métaphyse, aplatissement de la tête des phalanges, déformation de la phalange en baguette de tambour, aspect triangulaire des phalangettes, ont été décrites.

C) *Deuxième signe de Kosowicz ou signe de l'angle carpien ou ascension du semi-lunaire*

Kosowicz, en 1962, a remarqué que dans un certain nombre de dysgénésies gonadiques le semi-lunaire semble s'enfoncer comme un coin dans l'articulation radio-cubitale inférieure, réduisant ainsi la valeur de l'angle carpien. Si l'on trace une tangente au bord supérieur du semi-lunaire et au scophoïde d'une part, une tangente au bord supérieur du semi-lunaire et du pyramidal d'autre part, ces deux droites se croisent pour former un angle obtus qui chez le sujet normal est de 131° ± 7°.

Kosowicz observe que cet angle est nettement diminué chez les sujets qui présentent une dystrophie gonadique puisqu'il n'est plus que de 118° ± 6°. Ce signe n'est cependant pas constant puisque Kosowicz lui-même ne l'a mis en évidence que 19 fois sur 37 cas.

D) *Autres anomalies*

Ont été signalées au niveau des structures osseuses de l'avant-bras et du poignet; elles peuvent contribuer à préciser l'origine dysgénétique d'une dystrophie gonadique. Elles sont de constatation plus exceptionnelle, donc moins spécifiques. Ce sont la convexité de la métaphyse inférieure du radius, l'aplatissement de la tête cubitale et l'aplasie de la styloïde; une déformation type Madelung avec radius curvus et une baïonnette antéro-postérieure des poignets.

Certains auteurs ont remarqué des cas de fusion des os de la deuxième rangée du carpe et une aplasie du trapézoïde.

2° Autres anomalies squelettiques

a) *Au niveau des membres :*

Signalons de nouveau le cubitus valgus qui faisait partie de la description princeps de Turner. Fréquence très variable, suivant les auteurs, due à un manque de précision dans la frontière entre le physiologique et le pathologique. Pour certains même, quel qu'il soit, il ne serait que la persistance ou l'exagération d'un angle physiologique au-delà de la puberté.

Des malformations du pied sont également fréquentes en dehors d'anomalies comparables à celles de la main. On note des pieds talus, calvus, des pieds bots ou un aplatissement de la voûte plantaire.

b) *Au niveau du rachis :*

L'épiphysite vertébrale est sans doute la lésion rachidienne la plus fréquemment signalée au cours du syndrome de Turner : 9 fois sur 15 pour Vague, 5 fois sur 11 pour Albright, 16 fois sur 30 cas pour Linquette.

Elle s'inscrirait pour Del Castillo dans le cadre des ovaires rudimentaires. Elle ne se différencie pas des autres chondrodystrophies vertébrales, sinon par son caractère plurivertébral; elle affecte les épiphyses vertébrales et les listels marginaux. Elles s'observent au-delà de l'enfance par des séquelles sous forme d'aspect condensé irrégulier des plateaux, des encoches, des hernies intra-spongieuses.

La scoliose vertébrale mineure, sans déformation clinique, est présente très fréquemment. Elle s'associe radiologiquement à une rotation axiale des corps vertébraux.

Enfin, il doit être signalé des blocs vertébraux, des côtes cervicales, des aspects vertébraux évoquant l'hermangiome, mais surtout l'hypoplasie de C_1 qui serait retrouvée 1 fois sur 2 pour Allaneau.

c) *Anomalies du crâne :*

De très nombreuses anomalies ont été signalées au niveau des structures du crâne.

Selle turcique. L'aspect le plus souvent rencontré est celui de l'hypertrophie des apophyses clinoïdes postérieures, la selle turcique apparaît petite, fermée du fait de la saillie de ces exostoses.

Malformation crânio-faciale (Lindstein, Filipson, Almquist). Au niveau de la voûte crânienne la croissance antéro-postérieure peut être diminuée, réalisant une brachycéphalie avec accroissement compensateur de la largeur du crâne. Un cas d'hyperostose frontale a été rapporté par Huguenin.

Il existerait un arrêt de la croissance des étages antérieurs et moyens, une hypoactivité de la synchondrose sphéno-occipitale, une platybasie et une hypoplasie de la lame basillaire.

Le massif facial est intéressé par un retard de croissance du maxillaire inférieur, entraînant un rétrognathisme, parfois un palais ogival.

d) *Anomalies du thorax :*

Un seul signe radiologique, en dehors de l'aspect du thorax en bouclier, qui est de traduction plus clinique que radiologique, la fermeture de l'angle que fait la manubrium et le corps du sternum presque plat chez le sujet normal, il se ferme chez le turnérien, la radiographie de profil permet de l'objectiver.

e) *Anomalies du bassin :*

Assez fréquemment relevés des dystrophies des points d'ossification. Ils consistent en l'absence de soudure de la crête iliaque, des points ischiatiques, une absence de points symphysaires; les anomalies de l'articulation coxo-fémorale sont également à retenir, malformation de la tête fémorale avec creusement de la cavité cotyloïde, coxa plana bilatérale, anomalie métaphysaire fémorale.

La morphologie radiologique du bassin semble également modifiée dans le sens d'étroitesse accentuée.

f) *L'âge osseux :*

Les points d'ossification apparaissent dans les délais

normaux. Par contre, à l'âge pubertaire, on constate un retard de soudure des cartilages de conjugaison qui persiste jusqu'à l'âge adulte.

Acheson et Zampa considèrent qu'il se produit un arrêt de l'ossification qui fixe le turnérien à un âge de 13 ans et 9 mois. En fait, cette précision ne vaut que pour certains secteurs du squelette. Il existe, en effet, une « mosaïque chronologique » des retards d'ossification et la constatation de Acheson et Zampa ne se vérifie pas pour l'ensemble de l'ossification. Aussi, pour Filipson, les paramètres crânio-faciaux ne se stabiliseraient qu'à 11 ans, alors que l'étage supérieur de la base du crâne n'atteint pas ce stade.

3° Ostéoporose

Une ostéoporose a été mentionnée de façon précoce dans le cadre du syndrome de Turner. Haddad et Wilkins la considèrent comme une minceur de la matière protéique qui est normalement calcifiée. Elle prédomine là où le tissu spongieux est abondant. Il s'agit donc beaucoup plus d'une raréfaction de la trame protéique, les travées osseuses étant normalement calcifiées. Le rapport cortico-médullaire est normal.

Elle n'engendre en général aucun signe fonctionnel ni aucune déformation osseuse.

Elle n'est, d'autre part, pas retrouvée par tous les auteurs de façon aussi importante que dans le travail de Haddad. Pour Linquette, 3 cas sur 30 seulement, par contre il a été souvent remarqué par ce même auteur des altérations très localisées des travées osseuses au niveau et au voisinage des anomalies squelettiques.

Cette ostéoporose est communément attribuée au manque en œstrogènes dont on connaît le rôle dans l'anabolisme protidique et par conséquent dans la constitution de la trame protéique. Mais il semble difficile d'en faire la seule étiopathogénie, l'œstrogénothérapie post-ménopausique (cette ostéoporose ayant été comparée à celle rencontrée très souvent chez la femme après la ménopause) réduisant les douleurs certes mais n'améliorant en rien les lésions radiologiques.

Le bilan calcique montre assez souvent une élévation

de la calciurie avec une réponse de type porotique aux épreuves de charge calcique et aux tests à la vitamine D (Nicolino).

Elliott note de plus une augmentation du taux des phosphatases alcalines et acides traduisant l'importance des remaniements du système osseux.

4° Commentaires

En ce qui concerne notre travail, les résultats sont les suivants :

— *Le signe de Kosowicz I* ou signe de l'enclume tibiale a été retrouvé dans la totalité des cas (Kosowicz positif voulant dire l'existence d'un des dix signes décrits par Vague).

— *Le signe de Kosowicz II* ou signe de l'ascension du semi-lunaire n'a été retrouvé que dans quatre cas.

— *Enfin, la brièveté du 4e métacarpien* ou signe d'Archibald, dans trois cas.

— *Au niveau du crâne,* un cas d'hypoplasie de la lame basillaire. Cinq cas d'hypertrophie des clénoïdes avec aspect ferme de la selle turcique. Deux cas d'anomalies de la charnière crânio-faciale, et quatre cas de palais de forme ogivale.

— *Le cubitus valgus* au niveau des membres a été retrouvé dans six cas.

— *Enfin, au niveau du rachis,* deux anomalies de la colonne cervicale et une scoliose mineure ont pu être décelées.

Ceci fait apparaître une relative pauvreté des signes dysmorphiques squelettiques dans notre travail qui correspond d'ailleurs à l'importante divergence que l'on retrouve dans la littérature en ce qui concerne la fréquence de ces anomalies.

Divergence statisque

Elle est due à trois faits principaux :

— *L'âge* est un facteur important dans l'évolution des dystrophies osseuses. Celles-ci, comme l'a montré Vague à propos du signe de l'enclume, s'édifient progres-

sivement pour atteindre leur maximum à l'âge de maturation osseuse définitive. La moyenne d'âge de nos malades étant très faible, ceci explique la pauvreté de notre tableau dysmorphique squelettique.

— *L'interprétation* des anomalies est également sujette à controverse. Autant pour les anomalies majeures la discussion radiologique ne pose pas de problème, autant en ce qui concerne les anomalies mineures l'appréciation personnelle joue un très grand rôle.

— *Enfin, la définition* même du syndrome de Turner, si souvent remise en cause, fait que l'étude de la fréquence des anomalies osseuses doit, par une étude comparative, s'assortir des plus grandes précautions.

Spécificité des anomalies radiologiques

Une certaine hiérarchie de spécificité semble s'établir.

Le signe de Kosowicz, ainsi que l'écrit Vague, met en jeu peu de problèmes diagnostiques. Seul le syndrome de Blount pouvait prêter à confusion. Ce signe ne serait pas retrouvé dans d'autres ostéochondrodystrophies ni affections endocriniennes.

Le signe d'Archibald est déjà sujet à plus de controverses. Il a été décrit initialement dans le pseudo-hyporapathyroïdisme par Van Der Werff Ten Bosch. D'après Lewin, la brachydactylie et la brachyphalangie seraient liées à une tare héréditaire pouvant affecter un sujet en dehors de toute autre tare gonadique, en particulier elle affecterait deux fois plus les femmes que les hommes.

Le signe de l'angle carpien serait constaté dans de nombreuses affections et l'on doit en rapprocher la déformation de Madelung ou carpocyphose.

Les autres anomalies osseuses sont encore plus dénuées de spécificité et seule leur fréquence, leur association prennent une signification.

Enfin, si l'anomalie condylienne du genou est assez particulière du syndrome de Turner, les autres anomalies squelettiques sont moins spécifiques et retrouvées dans d'autres dystrophies gonadiques, en particulier la brièveté du 4^{e} métacarpien dans le syndrome de Klunefelter, dans

certains retards pubertaires, certaines cryphorchidies, certains dysfonctionnements ovariens.

Physiopathologie

Le polymorphisme des anomalies observées dans le syndrome de Turner offre de nombreux sujets de réflexion et de discussion. La théorie la plus classique consiste à invoquer l'atteinte de trois gènes, I, S, A, responsables de l'atteinte gonadique, de la petite taille et des dystrophies osseuses et morphologiques (Hoffenberg, Jackson).

Il semble bien que les anomalies du squelette ne soient pas de simples curiosités anatomo-radiologiques, mais soient déterminées par une transformation des phénomènes présidant à l'ossification.

Certains auteurs ont voulu voir là une maladie du mésenchyme qui serait responsable de la plupart des lésions observées, gonadales, osseuses, cardiaques et rénales. Des stigmates biologiques en ont été recherchés mais aucun argument convaincant ne vient étayer cette théorie.

L'hypoœstrogénie a été évoquée en ce qui concerne l'ostéoporose, mais elle ne peut créer à elle seule l'ensemble des anomalies du syndrome de Turner. Elle est même paradoxale si on la rapproche du retard statural. Elle peut néanmoins, comme nous l'avons dit plus haut, être un facteur aggravant dans l'atteinte de la structure osseuse, mais pas plus dans le syndrome de Turner que dans l'ostéoporose post-ménopausique.

La thérapeutique substitutive ne modifie pas l'aspect radiologique.

Enfin, notons le rôle de S.T.H. (Almquist) dont la valeur a été vue précédemment.

Certains posent la question d'une double expression d'un processus pathologique non identifié qui atteindrait la constitution chromosomique et les différentes structures tissulaires au cours de l'embryogénèse.

Enfin, dernière question que l'on peut se poser face à ces anomalies squelettiques : est-ce un argument nosologique ? En fait, si les anomalies squelettiques et surtout le signe de l'enclume font partie du tableau

caractéristique mais par trop schématique, leur absence ou leur peu d'importance ne peut en aucune façon être en défaveur d'un syndrome d'agénésie ovarienne. Par contre, lorsqu'ils existent, leur présence doit évoquer le diagnostic de syndrome de Turner.

II. ANOMALIES CARDIOVASCULAIRES

Historique

La première décrite, qui s'est d'ailleurs avérée par la suite être la plus fréquente, est la coarctation de l'aorte. Pich rapporte un cas dès 1937, puis Albright (1942) et Wilkins (1944) en observent chacun une.

Dans l'ensemble des observations, les auteurs situent entre 10 et 25 % le pourcentage d'anomalies cardiaques.

Nous allons étudier dans un premier temps la fréquence de ces anomalies, puis la possibilité de modifications cliniques dues au syndrome.

1° Fréquence

Sur 310 observations, 41 présentaient une cardiopathie congénitale, soit 13 %.

Fréquence des diverses atteintes cardiaques

— Coarctation aorte	13
— Coarctation + communication inter-ventriculaire	2
— Sténose aorte	8
— Sténose aorte + dextrocardie	1
— Atrésie aorte	3
— Insuffisance aortique	1
— Artère sous-clavière aberrante	1
— C.I.A.	4
— Persistance du canal artériel	1
— Transposition des gros vaisseaux	1
— Dextrorotation	1
— Dextrocardie	1
— Hypertrophie gauche	2
— Souffle cardiaque sans précision	2
	41

De ce tableau, nous pouvons dégager deux éléments :

1) La coarctation de l'aorte est l'anomalie la plus fréquemment rencontrée, ce qui correspond bien sûr avec toutes les données de la littérature.

2) Si l'on groupe toutes les malformations de l'aorte, elles représentent 70,7 %, soit donc les 2/3.

2° Sur le plan clinique

La symptomatologie ne présente aucune particularité du fait de l'existence du syndrome de Turner, mais elle peut accentuer les dysmorphies préexistantes et notamment le retard statural. Il semble bien que ces anomalies soient un facteur aggravant du syndrome de Turner.

— Les rétrécissements aortiques sont presque tous orificiels.

— Enfin, un cas particulier est à signaler. C'est celui du syndrome de Bonnevie-Ulrich qui est schématiquement le masque du syndrome de Turner chez le nouveau-né. Il comporte des œdèmes d'origine lymphatique au niveau des mains et des pieds pouvant être considérés à tort comme d'origine cardiaque. (Un cas est rapporté par Dupuis, Nuyts et Bombart, qui rappellent d'ailleurs que pour éviter ce piège, il suffit de se souvenir qu'avant trois mois l'asystolie donne volontiers un œdème facial mais rarement un œdème des pieds).

3° Etude des malformations cardiaques en fonction du caryotype

Sur 310 observations relevées dans la littérature :

	Avec malformations	Sans malformations	%
XO.	37	140	20,9 %
XO/XX.	3	38	7,3 %
XO/XXX. . . .	0	12	0
iso X.	1	10	0
XO/X iso X..	0	24	0
XX/XX.	0	5	

Ce tableau nous montre :

1) l'évaluation à 25 % par les auteurs de ces anomalies

semble se confirmer si l'on fait le total des cas retrouvés, 28 % ;

2) le groupe dans lequel se situe le plus grand nombre d'anomalies est le groupe X O et que, d'autre part, l'on retrouve peu d'anomalies dans le mosaïcisme.

En ce qui concerne notre travail, ces différentes données ont été retrouvées et s'il nous est impossible de par le nombre de nos cas d'évaluer un pourcentage, l'on retrouve toutefois la prédominance de la pathologie aortique.

4° Sur le plan pathogénique

Il fut une époque où certains voulurent voir dans l'association de cette malformation au syndrome une preuve du sexe masculin de ces malades. Théorie périmée à l'heure actuelle. Celle qui nous semble la plus valable est celle de Ferguson et Smith, selon lesquels il semblerait qu'il y ait sur le bras court du chromosome X des gènes qui sont homologués de ceux du chromosome Y et dont la monosomie serait non seulement la cause du syndrome de Turner, mais aussi celle des malformations cardiaques.

5° Sur le plan vasculaire

On note, avec une fréquence variable suivant les auteurs, des télangiectasies. Nous ne retiendrons pour notre part que la description des malformations vasculaires mésentériques qui ont un intérêt diagnostique certain. Tel le malade de Reville et Maurer qui a présenté un état anémique important catalogué au début comme anémie de Biermer, mais dont les examens plus poussés ont permis d'infirmer cette orientation, notamment la laparotomie qui, montrant l'agénésie ovarienne, a permis de déceler un syndrome de Turner. L'anémie était due à de nombreuses télangiectasies intestinales.

III. ANOMALIES RÉNALES ET URINAIRES

Les malformations de l'arbre urinaire sont connues depuis longtemps au cours du syndrome de Turner

puisque Lisser signale déjà en 1947 un uretère double chez l'un de ses 35 malades.

De Veyt et Moia, en 1951, rapportent un cas avec bassinet bifide bilatéral.

En 1953, Marcel présente une malade qui, porteuse d'une hydronéphrose bilatérale, d'une mégavessie et d'un défaut de rotation du rein gauche, avait été considérée primitivement comme un « nanisme rénal »; c'est l'aménorrhée persistante qui, à l'âge de 19 ans, fit redresser le diagnostic.

Nous effectuerons l'étude des malformations urinaires en trois parties : fréquence de ces malformations, description, et particularités cliniques propres à leur découverte dans un syndrome de Turner.

Fréquence

	Nombre de cas	Malformations observées	% global
Plachte.	13	8	
Hortling.	24	5	
Jeune.	24	16	
Andersen.	41	32	
Linquette.	20	9	
Toulouse.	9	4	
Total. . . .	115	74	64 %

De ce tableau, nous pouvons dire que :

1) Les anomalies rénales sont retrouvées environ dans 2/3 des cas, ce qui correspond à l'opinion générale de tous les auteurs ayant étudié ce sujet.

2) Or, la fréquence de ces anomalies majeures ou mineures pour une population normale, d'après Campbell dont les conclusions portent sur 51 000 autopsies systématiques, est de 10 %. Il est à noter de plus que ces anomalies retrouvées par ce même auteur sont polymorphes et le plus souvent minimes. Aussi c'est de manière peu fréquente que l'on découvre une aplasie rénale ou même une agénésie rénale unilatérale (1 fois sur 522), un rein en fer à cheval (1 fois sur 500).

Il faut donc en conclure, la différence entre les deux pourcentages étant très élevée (10 % et 63 %), que ces

anomalies rénales font partie intégrante du syndrome de Turner.

3) Si l'on compare ce pourcentage (63 %) à ceux observés dans les différentes malformations cliniques de ce syndrome, on s'aperçoit très vite qu'il se situe en deuxième position derrière le thorax en bouclier. Cette constatation ayant été déjà faite par JEUNE.

NATURE DES MALFORMATIONS OBSERVÉES

Elles sont très variées, elles intéressent ou le rein lui-même ou le bassinet uretère ou l'ensemble de l'appareil urinaire.

Nous reprendrons ici l'étude de JEUNE :

Anomalies rénales :

Anomalies de rotation : 8 observations.

— gauche : 5 fois,
— droite : 1 fois,
— bilatérale : 2 fois.

Un rein en fer à cheval : 2 observations.

Ptose rein gauche : 2 cas.

Hypoplasie rénale unilatérale : 2 cas.

Anomalies pyélo-urétérales :

Bifidité pyélo-urétérale : 9 cas.

— 3 à gauche,
— 3 à droite,
— 3 bilatérales.

Allongement du bassinet gauche dans un cas.

Hydronéphrose : 2 cas.

Absence de bassinet droit dans un cas.

En ce qui concerne notre travail, nous retrouvons comme JEUNE une prédominance des anomalies de rotation : 3 cas; un rein en fer à cheval : 2 cas; ptose rénale : 1 cas; sur le plan des anomalies des voies excrétrices, anomalies du bassinet : 2 cas; malformations urétérales basses : 2 cas.

Traduction clinique et biologique des anomalies de l'arbre urinaire

1) *Sur le plan clinique,* dans la plupart des cas, ces anomalies sont latentes.

En effet, dans le travail de Jeune, deux cas seulement ont présenté une infection urinaire, dont une devenue chronique, fut responsable d'une insuffisance rénale qui a assombri le pronostic.

Une infection urinaire est également signalée dans l'observation de Marcel et dans celle de Klotz et dans ce dernier cas, l'infection ascendante très sévère paraît responsable d'une grande insuffisance rénale avec atrophie rénale bilatérale.

2) *Sur le plan biologique,* elles sont aussi le plus souvent latentes. Linquette ne relève parmi les 9 dossiers d'uropathie malformative qu'un seul cas de protéinurie intermittente avec malformation urétérale relevée par l'urographie intraveineuse.

Marcel trouve un cas où il fut amené à pratiquer une urographie intraveineuse devant une pyurie à colibacille récidivante et tenace, une hydronéphrose bilatérale avec dilatation urétérale et mégavessie fut constatée.

Jeune et Colt signalent quatre fois des perturbations biologiques : une infection précoce chronique dans une anomalie majeure, une infection transitoire dans une autre anomalie majeure, deux albuminuries, l'une permanente, l'autre transitoire, dans deux formes légères.

Enfin, signalons l'observation de Rembert et Colt (1960) qui rapportent une observation de rein en fer à cheval associée à un diabète phosphatique.

3) *Le troisième problème* que peut poser ces anomalies de l'arbre urinaire est l'association à un syndrome hypertensif. Il semble bien que ces anomalies soient peu hypertensives, excluant certes les hypertensions imputables à une origine aortique (coarctation) ou surrénalienne. Pour Jeune, les phénomènes d'hypertension essentielle, décrits par Gilbert et Dreyfus, n'ont jamais été retrouvés chez l'enfant.

Pathogénie

1) Il est probablement inexact que les anomalies urinaires se rencontrent uniquement chez les turnériens à chromatine négative.

2) Relation entre le nanisme et les anomalies rénales. Klotz a pu discuter le rôle de l'insuffisance rénale consécutive à l'infection urinaire dans la pathogénie du nanisme.

Sans en éliminer complètement le rôle, l'on peut dire qu'il ne s'agit que d'un élément à effet majorateur et dans l'ensemble ces malformations, qui sont le plus souvent latentes, bien tolérées, ne paraissent jouer aucun rôle.

3) Physiopathologie.

Sur le plan embryologique, l'appareil urinaire et l'appareil génital présentent d'étroites relations. Tous deux, en effet, se développent à partir d'une crête commune formée par la prolifération du mésoblaste le long de la paroi postérieure de la cavité abdominale.

Il a été tenté d'établir une corrélation entre la latéralisation de l'atteinte urinaire et celle de l'atteinte gonadique :

6 dossiers ont pu être étudiés en ce sens;

5 concernant des sujets à chromatine négative et 1 à chromatine positive.

Dans le premier groupe, la malformation de l'arbre urinaire est située deux fois du même côté que la gonade la plus anormale dans son volume, dans le seul cas où un rein en fer à cheval avait été découvert, la pelvigraphie montrait l'absence totale d'utérus, de trompes et de gonades. Donc, trois fois sur cinq, il existe une latéralisation commune de la dystrophie urinaire et gonadique.

Le cas du syndrome de Turner à chromatine positive était, lui aussi, porteur de lésions rénales et d'atteinte gonadique prédominante située du même côté, mais dans ce dernier cas l'hypothèse d'une embryopathie acquise, d'origine infectieuse ou toxique, n'est pas à écarter de prime abord déterminant, comme le pensait Hortling, une atteinte commune de l'ébauche rénale et génitale.

Enfin, dernier élément qui serait intéressant à analyser, serait la relation possible entre la coarctation de l'aorte et les anomalies de rotation.

En conclusion, nous rappellerons la très grande fréquence de ces anomalies, qui se retrouve dans deux cas sur trois.

IV. ANOMALIES OCULAIRES

Il est fréquent de noter dans les observations de syndrome de Turner rapportées dans la littérature la mention d'anomalies oculaires.

Déjà Turner signalait 2 strabismes dans ses 7 cas personnels.

Haddad et Wilkins, qui ont fait la première étude d'ensemble du syndrome de Turner, signalent des strabismes, des ptosis, des épicanthus, une rétinite pigmentaire, un collobome, une opacité congénitale du cristallin.

Mais un élément est important à signaler au début de ce chapitre, c'est qu'il semble que dans la plupart des publications sont seulement notées les anomalies évidentes pour le généraliste, l'examen spécialisé n'ayant pas été sollicité.

Dans un premier temps, nous effectuerons une revue complète de la littérature concernant ces anomalies oculaires, puis un relevé des anomalies décrites, pour les classer dans un troisième paragraphe par ordre de fréquence.

1° Revue de la littérature

Nous pouvons constater que sur 99 cas dans lesquels ont été retrouvées des anomalies oculaires, l'on trouve 37 épicanthus et 20 strabismes, le reste se situant à égalité aux alentours de 9 cas, c'est-à-dire daltonisme, sclérotique bleutée, hyperthélorisme, à part une légère dominance du ptosis : 12 cas.

Auteurs	Caryotypes	Strabisme	Ptosis	Epicanthus	Sclérotique bleuté	Nistagmus	Hyperthélorisme	Autres anomalies
Mac Cullogh	4 X O			1			3	1 cornée petit diamètre
Lindstein. . .	24 X O	5	2	9	4	1		3 daltonismes
	10 mosaïques	3	1	2		1	1	2 daltonismes
Lemi.	16 X O		5	11				
Court Brown	18 X O	4		9			4	1 daltonisme
	5 mosaïques		1	2		1	1	
Lessel.	11 X O	5	1	2	3			
	4 mosaïques		2		2			
Coulier. . . .	7 ?	3	1					3 daltonismes
	99 cas	20	12	37	9	3	9	9 daltonismes

2° Calcul du pourcentage

— Nombre de cas étudiés correspondant aux auteurs du tableau : 182 cas, 99 anomalies retrouvées, soit 54 %. Ce chiffre montre la fréquence importante de ces anomalies oculaires et la nécessité du bilan ophtalmologique lorsque un diagnostic de syndrome de Turner a été porté.

— Les constatations, au vue de la littérature, sont retrouvées dans notre travail puisque par ordre de fréquence décroissante se situe : épicanthus, ptosis palpébral, l'hyperthélorisme, un flou de la macula et d'autres anomalies moins spécifiques.

— En dehors de ces anomalies, un examen ophtalmologique précis a permis à Thomas et Cordier d'observer quelques anomalies mineures sur lesquelles l'attention des autres auteurs ne semble guère avoir été attirée jusqu'ici.

— La cataracte embryonnaire axiale antérieure semble assez fréquente : il s'agit d'opacité fine, discrète, groupée autour de l'Y antérieur, pouvant passer inaperçu à un examen rapide. Ces auteurs n'ont pas observé de cataracte congénitale; et si quelques cas de syndrome

de Turner avec cataracte sont rapportés dans la littérature, il ne paraît pas certain qu'elles soient d'origine congénitale.

— L'excentrement pupillaire supéro-interne a été observé dans 16 cas sur 29.

— La cornée paraît souvent petite et ovalaire, à grand axe horizontal, le limbe très large forme deux lunules supérieures et inférieures qui empiètent sur la surface de la cornée. Il est vraisemblable que cet aspect de petite cornée ovalaire correspond à l'anomalie retrouvée par Mac Cullogh.

Dans quatre cas, ces auteurs retrouvent une région maculaire anormale. Il s'agit tantôt d'un excès de pigments, tantôt de plages dépigmentées périfovéolaires, tantôt de petites ponctuations blanches bien limitées.

Enfin, moins fréquemment fut retrouvé par ces auteurs des tortuosités vasculaires rétiniennes en rapport avec une coarctation de l'aorte, un flou papillaire, une membrane épipapillaire, une persistance du canal de Cloquet.

Après cette revue générale des signes ophtalmologiques du syndrome de Turner, il nous semble utile de classer ces différentes affections par ordre de fréquence. Nous nous baserons sur les travaux de Thomas, Cordier et Rémi.

Anomalies assez fréquentes :

— petite cornée ovalaire : 60 % ;

— excentrement pupillaire : 50 % ;

— cataracte embryonnaire axiale antérieure : 30 % ;

— épicanthus : 20 %.

Anomalies peu fréquentes :

— strabisme : 10 % ;

— daltonisme : 10 % ;

— sclérotique bleutée : 3 % ;

— tortuosité vasculaire rétinienne par cardiopathie ;

— anomalies mineures de la papille et de la macula.

Anomalies exceptionnelles :

— nystagmus;

— collobome de l'uvée;

— rétinite pigmentaire;

— glaucome congénital.

Enfin, un point particulier à signaler, la fréquence des dyschromatopies congénitales dans le syndrome est de 10 % environ, ce qui confirme l'impression théorique. En effet, elle devrait être égale à celle relevée dans le sexe masculin, c'est-à-dire 8 % : les études ont été faites sur 168 cas, 17 cas ont été retrouvés, soit 10 % environ. Quant à notre travail, sur 99 cas, les 9 dyschronaptosies retrouvées confirent les conclusions de ce travail plus général.

En conclusion, nous pouvons dire que :

Ces anomalies ophtalmologiques semblent très fréquentes dans le syndrome de Turner, avec un pourcentage de 54 %, mais aucune n'est spécifique de cette affection, certaines sont même des anomalies mineures assez banales.

V. TROUBLES SENSORIELS EN DEHORS DES ANOMALIES OCULAIRES

A) *Auditif.*

1) La surdité congénitale n'est pas exceptionnelle, la pratique systématique d'examens audiométriques a permis à Lindstein de découvrir dans 65 % des troubles de l'audition. Ce pourcentage portant sur 57 cas. Il s'agit le plus souvent d'hypoacousie par trouble de la perception plus que par trouble de la conduction.

Dans notre série, cinq sujets présentaient une hypoacousie de perception.

2) De plus, il faut noter la fréquence d'otites unies ou bilatérales dans les antécédents de ces malades

B) Certains auteurs ont rapporté l'existence d'anomalies du goût ainsi qu'une anosmie. Pour notre part ce fait n'a pas été retrouvé.

VI. DERMATOGLYPHES

1° Introduction

Des rapports étroits existant entre le patrimoine génique d'un individu et les dessins que forment les plis de flexion et les crêtes dermiques, des faces palmaires de ses mains.

Depuis 1959, on tente de préciser le syndrome dermatoglyphe de chaque affection chromosomique, dans le double but d'en parfaire la connaissance clinique et donc d'en faciliter le diagnostic et de progresser un peu plus dans l'établissement encore à peine ébauché de la carte chromosomique de l'homme.

Le syndrome de Turner est l'une des affections ainsi étudiées. Mais les travaux consacrés à ce sujet sont essentiellement étrangers, le principal étant celui de Holt et Lindstein réalisé sur une population suédoise.

2° Dermatoglyphes normaux

a) *Au niveau de la paume de la main* se situent :

— Les plis palmaires, qui sont au nombre de trois : le pli palmaire transversal distal, le pli palmaire transversal proximal et le pli longitudinal radial. La fusion des deux plis palmaires transversaux réalise le pli transverse unique, anomalie retrouvée dans certaines observations chromosomiques, notamment le mongolisme.

— Les crêtes dermiques qui sont des systèmes de lignes parallèles qui dessinent des figures plus ou moins complexes (Walbaun et Fontaine), parmi ces figures on étudiera :

1) Le triradius ou delta, qui sont des petites zones triangulaires de la peau, point de rencontre de trois lignes délimitant des zones occupées par un système de crêtes curvilignes d'orientation parallèle. Les trois lignes qui aboutissent au sommet du triradius sont appelées radiants.

Il existe cinq triradius à chaque paume.

Le triradius axial (t) en regard de la base du 4e métacarpien, il sépare trois systèmes de crêtes, celle du thénar, de l'hypothénar et du talon de la main.

Les triradius sous-digitaux situés à la partie distale de la paume en regard des articulations métacarpo-phalangiennes sont désignés par les lettres a pour l'index, b pour le médius, c pour l'annulaire, d pour l'auriculaire.

Les radiants distaux de ces triradius délimitent l'aire digitale. Le radiant proximal de chacun d'eux est appelé ligne palmaire principale, désignée par la lettre majuscule correspondante, une ligne palmaire aboutit à une région quelconque située à la périphérie de la paume de la main. Pour désigner chacune de ces régions, Cunnings les a affectées d'un numéro. Carte palmaire modifiée secondairement par Turpin et Lejeune.

La connaissance des cinq triradius permet de préciser deux cotations classiques :

— l'angle de Penrose ou angle a t d et qui permet de préciser la position de t :

en position t si inférieur à 45°,

en position t′ si situé entre 45° et 56°,

en position t″ si > 56° ;

— l'orientation des lignes palmaires principales.

Exemple: si la ligne palmaire de a aboutit au secteur 3 on marquera a3. L'indice de Cunnings étant la somme des quatre chiffres correspondant aux quatre lignes palmaires sous-digitales.

2) Les pelotes palmaires.

Ce sont des formations inconstantes constituées de crêtes papillaires concentriques généralement situées en 7 ou 9. Il s'agit de reliquats de pelotes embryonnaires.

3) Les formations de l'éminence hypothénar.

Les crêtes papillaires de l'éminence hypothénar, mis à part certains cas exceptionnels, peuvent se ramener à trois types principaux de dessin : arche, tourbillon et boucle. Ils sont rencontrés peu fréquemment chez les sujets normaux.

b) *Au niveau des doigts :*

On trouve très fréquemment au niveau de la pulpe des doigts un ou plusieurs triradius dont les radiants délimitent des figures pulpaires qui peuvent se ramener à trois types :

— le tourbillon comportant deux triradius;

— la boucle comportant un radius, elle est dite radiale ou cubitale selon la direction de son ouverture basale;

— l'arche qui ne comporte aucun triradius.

Le compte digital est la somme de crête située entre le triradius le plus près du centre de la figure et ce même centre, ceci pour les dix doigts.

3° Anomalies des dermatoglyphes dans le syndrome de Turner

a) *Au niveau de la paume :*

— des plis transverses, uniques, ont été signalés;

— une situation distale du triradius axial;

— une fréquence élevée des images hypothénar;

— une terminaison en I du radiant A,
en II du radiant T;

— une diminution des nombres de crêtes entre C et D.

b) *Au niveau des doigts :*

— une prédominance des anomalies de la main gauche par rapport à la main droite;

— une diminution du nombre des arches;

— une présence anormalement fréquente d'un tourbillon à la pulpe de l'auriculaire gauche;

— une augmentation du compte digital.

Ces constatations ont été retrouvées dans notre travail.

		Angle de Pemose	PPTU	Position T	Compte de Wilker	Image hypothénar	Compte digital	Indice de Cummings A	B	C	D	Total
RO												
	ga..	54°	o	T		+	120	1	3	9	9	23
	dr..	42°	o	T + T′		0	135	3	4	7	9	23
BE												
	ga..	49°	o	T + T″		+	140	3	5	9	9	26
RO												
	dr..	40°	o	T		0	130	3	5	9	11	28
	ga..	44°	o	T		0	140	1	5	7	7	20
GA												
	dr..	81°	o	T″		0	110	1	7	9	9	26
	ga..	83°	o	T″		+	120	3	5	9	9	26
BA												
	ga..	55°	o	T′		+	130	3	4	9	9	25
	dr..	56°	o	T′		0		1	7	9	11	26
PU												
	dr..	43°		T″ + T		+	160	3	5	7	9	24
	ga..	46°		T		+	170	1	5	7	11	24
TROU												
	ga..	32°		T		+		1	5	7	11	24
SLAN												
	dr..	54°		T′		+	120	1	5	9	11	26
	ga..	56°		T′		+	140	1	5	7	9	22
BOY												
	dr..	47°		T		0	140	4	5	7	8	24

4° Conclusions

Quelle est leur valeur sur le plan diagnostic ?

Walbaum a calculé, en ce qui concerne les individus ayant une terminaison en I du radiant A, qu'ils ont une chance sur 309 d'être un Turner, de même pour la présence d'un tourbillon à l'auriculaire gauche où la chance est de 1 sur 400, pourcentage donc très faible.

D'autre part, les anomalies signalées sont peu spécifiques.

Le triradius axial est distal dans la plupart des aberrations chromosomiques, surtout trisome 21 et 13; il paraît donc plus sensible à un déséquilibre génique général qu'à un facteur génique précis.

Le radiant proximal de a se termine souvent en I dans la trisomie 13.

Les tourbillons digitaux sont fréquents dans la délétion 18 dans le syndrome de Smith, Lemli, Opitz.

Les figures de l'hypothénar se voient dans de nombreux cas de mongolisme, de Klinefelter, de Taybi Rubinstein.

Ainsi donc il n'y a pas de spécificité dans les anomalies signalées et elles ont une valeur plus statistique qu'individuelle. Elles sont toutefois très fréquentes au cours du syndrome de Turner, si bien qu'elles méritent d'être mises sur le même plan, avec la même valeur diagnostique que d'autres signes plus connus, mais pas plus constants ni spécifiques comme le pterygium coli ou la coarctation aortique.

VII. ATTEINTES ENDOCRINIENNES

1. Axe gonadohypophysaire

1° *La fonction ovarienne*

Elle est évidemment, presque par définition, nulle

Les taux de folliculine, de prégnandiol, sont nuls ou négligeables. Les frottis vaginaux sont de type atrophique; parfois cependant quelques cellules éosinophiles témoignent d'une certaine imprégnation œstrogénique; elle serait due à une sécrétion surrénalienne.

2° *La fonction hypophysaire*

a) *Les gonadostimulines.*

Classiquement, les gonadostimulines hypophysaires sont très élevées au cours du syndrome de Turner; c'est la découverte d'Albright.

L'hypothèse la plus communément admise expliquant cette hypersécrétion de gonadostimulines par l'hypophyse est l'absence de frénation par l'ovaire absent ou rudimentaire, mais de toute façon non sécrétant (phénomène analogue à celui qui existe à l'époque de la ménopause).

Cependant, chez le petit enfant normal, les gonadostimulines sont basses et ne s'élèvent guère qu'à partir de la deuxième décade de la vie, c'est précisément cette élévation qui est le primum movens du déclenchement de la puberté. Il en est de même, en général, au cours du syndrome de Turner, mais parfois les taux semblent s'élever rapidement dès les premières années de la vie (Grossmann).

Dans le syndrome de Turner de l'adulte, les taux rencontrés sont parfois seulement physiologiques. On peut admettre avec Huguenin qu'il s'est produit après un certain nombre d'années où les taux se sont maintenus élevés, un épuisement de l'hypophyse.

Cependant, Hertz et d'autres auteurs citent des cas de dysgénésies ovariennes sans élévation des F.S.H. Ce fait s'explique par plusieurs arguments :

1) Possibilité d'erreur sur un seul dosage, il faut exiger trois dosages au moins.

2) On note très souvent une extrême variabilité des chiffres obtenus au cours de dosages sucessifs; l'induction hypophysaire semble n'être pas constante, mais s'effectuer par décharges successives; ces variations sont encore rendues plus perceptibles par le fait qu'il s'agit de dosages

biologiques sur l'animal, technique dont on ne saurait exiger une trop grande précision.

3) D'autre part, il peut exister, chez ces sujets, une sécrétion d'œstrogènes qui tire son origine, soit de la présence de tissu ovarien aberrant, soit d'une sécrétion par la surrénale, et susceptible de freiner l'hypophyse. Dans ces cas, d'ailleurs, les signes d'infantilisme sont souvent réduits.

b) *Les lutéotrophines.*

Les lutéotrophines hypophysaires ont été rarement dosées au cours du syndrome de Turner. Elles ne semblent pas augmentées.

c) *S.T.H.*

La sécrétion d'hormone somatotrope (effet S.T.H.) a été dosé par quelques auteurs (Almquist). Elle serait très augmentée. Le retard de croissance proviendrait donc bien d'un trouble de la réceptivité des tissus d'ordre génétique à cette hormone.

d) *La sécrétion de T.S.H.*

Elle apparaît entièrement normale pour la plupart des auteurs. Le métabolisme de base, chaque fois qu'il a été mesuré, est situé dans les limites normales, du moins chez le sujet adulte et de taille sensiblement normale (Lichwitz).

Par contre, mesuré chez des adolescents avec un retard statural important, ou chez des nains ovariens véritables, il a été trouvé élevé par plusieurs auteurs, mais Ezes, rapportant un cas dans lequel le métabolisme évalué en fonction de l'âge était élevé à + 32 %, remarque que ce même chiffre rapporté à l'âge physiologique de sa malade devient presque normal à + 2 %.

D'ailleurs, la mesure du taux de cholestérol plasmatique donne également des chiffres normaux inférieurs le plus souvent à deux grammes/litre. De même, les dosages de protéines iodées, chaque fois qu'ils ont été pratiqués, donnent des valeurs normales.

Si les malades présentent en général un certain retard de la croissance osseuse, par contre tous les points d'ossification sont présents à l'encontre des nanismes thyroïdiens.

Lewitus, en 1962, a apporté sur ce sujet des faits nouveaux intéressants : il note chez trois malades qu'il a eu l'occasion d'observer un accroissement de la fixation d'iode radioactif; celle-ci atteint 45 à 50 % à la sixième heure et 60 à 70 % à la 24e heure, la normale de son laboratoire étant 30 % à la 6e heure et 50 % à la 24e.

Cet accroissement ne s'est pas montré modifié par un test à la T.S.H. chez un malade. L'auteur rapporte ses résultats à l'hyper-stimulation hypophysaire de la thyroïde en l'absence de gonades, ce qui est vraisemblable puisque Loeser, en 1935, avait déjà montré que la castration augmente l'activité thyroïdienne chez le cobaye.

Nous venons de voir qu'il n'existe pas d'hyperthyroïdie dans le syndrome de Turner, même s'il existe une activité thyroïdienne un peu accrue; il n'existe pas non plus d'hypofonctionnement : sans doute quelques cas ont été rapportés de signes d'hypothyroïdie associés au syndrome de Turner (Perrault et Coll., Frey et Coll.), mais les auteurs qui ont rapporté ces cas pensent eux-mêmes qu'il s'agit en fait de coïncidences.

2. La fonction corticosurrénalienne

Il existe assez souvent une hypoplasie discrète de la surrénale vérifiée dans plusieurs cas d'autopsies, et probable dans beaucoup d'observations étant donné le taux bas des 17 cétostéroïdes urinaires (le plus souvent aux alentours de 4 ou 5 mg).

Cette malformation s'expliquerait par le voisinage topographique et le synchronisme évolutif des ébauches gonadales et cortico-surrénaliennes (C. Velican, cité par Ezes).

3. La fonction parathyroïdienne

Van Der Werff Ten Bosch a tenté de rapprocher certaines dysgénésies gonadiques de l'hypoparathyroïdie sous la dénomination de nanisme à métacarpiens courts ou pseudo-pseudohypoparathyroïdisme, mais si calcémie et phosphorémie sont parfois modifiées au cours du syndrome de Turner, on n'y a jamais trouvé de surcharges calciques sous-cutanées ou viscérales.

4. Anomalies de la régulation de la glycémie

Les troubles de la glycorégulation de type diabétique sont décrits avec une certaine fréquence par les auteurs; pour notre part, nous avons noté un cas dans notre travail qui présentait une courbe de type paradiabétique au test d'hypoglycémie provoquée.

Leur pathogénie est obscure, signalons que leur apparition dans les déficits gonadiques a été observée avec une forte incidence chez la rate ovariectomisée.

VIII. PSYCHISME

L'on doit envisager cette étude sur deux plans différents : psychiatrique et psychologique.

A) Troubles psychiatriques

Ils sont dans l'ensemble rares. De plus, aucun tableau caractéristique n'a pu être retenu.

Signalons toutefois que :

— Lindstein note une anorexie mentale.

— Mileu, un état schizophrénique chez un malade de 15 ans.

— Pits et Gruzel, un cas d'anorexie mentale.

— Gumel et Melbin :

- une psychose hallucinatoire réversible accompagnée d'épilepsie,
- une névrose considérable avec des adaptations sociales,
- une anorexie mentale.

— Romani, un état dépressif avec angoisse d'apparition brutale.

— Boucher, une schizophrénie.

— Sabbath, un syndrome hypochondriaque.

— Hauser, un état confusionnel.

De cette énumération, nous pouvons retenir deux choses :

1) la relative fréquence de l'anorexie mentale;

2) l'extrême variété des syndromes décrits qui peut poser la question de la relation véritable avec le syndrome de Turner. Il ne semble pas que l'on puisse inscrire dans la description de ce syndrome une partie psychiatrique.

B) Troubles psychologiques

Le niveau intellectuel des turnériens est généralement considéré comme inférieur à la moyenne, sans toutefois pouvoir parler de débilité constante.

En effet, les statistiques des auteurs varient à ce sujet :

— Haddad et Wilkins donnent les résultats suivants : 3 Q.I. inférieurs à 70, 2 situés entre 70 et 80, 12 entre 80 et 120, enfin 3 supérieurs à 120.

— Wallis (1960), sur 12 malades, note un coefficient intellectuel entre 75 et 106, par contre Schaffer (1962), sur 15 syndromes étudiés, la totalité à un coefficient aux alentours de 100.

L'on peut critiquer ces différentes statistiques, car elles ne tiennent pas compte d'un élément fondamental, à savoir l'âge.

En effet, il nous semble que la psychologie turnérienne passe par trois stades bien différents qui correspondent à trois périodes psychologiques bien distinctes : période prépubertaire, période « thérapeutique », période post-thérapeutique.

1) La période prépubertaire correspond à la description classique « d'une personnalité introvertie ». « Le plus fréquemment l'imagination et la curiosité font défaut, le faciès d'apparence vieillot, leur morphologie, tout cela donne une impression de tristesse. Elle manque d'épanouissement, de joie de vivre » (M^me^ Manaud). Le caractère est plutôt indolent, facile, sans tendance à l'opposition, elle ne semble en aucune façon souffrir de leur état.

Il existerait une supériorité constante de l'échelle verbale sur l'échelle de performance et, élément plus caractéristique encore, serait la diminution du quotient, d'attention sur le quotient, compréhension. En effet, il existerait un trouble spécifique de la perception spatiale, d'appréhension de la forme et donc une forme de dyscalculie.

2) Une transformation radicale se produit avec le traitement.

L'apparition de caractères sexuels, le développement des seins, une certaine reprise de la croissance, influent considérablement sur le psychisme de ces malades. Rapidement la féminité s'affirme, les jeux enfantins cessent, la coquetterie apparaît comme après une puberté normale. Le travail scolaire s'améliore. On assiste alors à une sorte de libération d'une personnalité jusque-là étouffée, rentrée, du fait de la maladie.

Mais parfois certains malades semblent prendre une conscience plus nette de leur état; c'est l'occasion d'épisodes dépressifs.

3) Enfin, troisième période, « période post-pubertaire ».

C'est la période du choc, de l'aveu de la stérilité et ainsi deux cas peuvent se présenter : soit l'acceptation de leur état et la persistance de leur personnalité au stade où elle se trouve après thérapeutique; soit léger état dépressif, rechute de la personnalité vers le stade prépubertaire.

Cette dernière éventualité semble la plus fréquente avec comme note dominante l'indifférence. Il semble, comme le signale M^me^ Manaud, que ces malades doivent être préparées. En premier lieu, les détacher très vite de cette liaison symbiotique mère-enfant, les amener à devenir autonome et de ce fait accepter plus facilement la révélation de leur état et les limites du traitement. « On doit éviter de les bercer d'illusions et tout doit être tenté et notamment la psychothérapie pour qu'elles puissent mener une vie de femme qui bien qu'incomplète n'en apporte pas moins certaine joie. »

IX. PROBLÈMES CLINIQUES PARTICULIERS

1° Association avec les thyroïdites

La fonction thyroïdienne a été étudiée à plusieurs reprises, la fixation d'I 131 est en général normale. L'association à une hypothyroïdie est possible. Ce sont surtout Engels et Forbes qui ont insisté sur la fréquence avec laquelle on observe des phénomènes d'autoimmunisation thyroïdienne chez des malades atteints de dysgénésie gonadique et dans les familles de ceux-ci. Pour Sparkes et Motulsky, ceci serait particulièrement vrai chez les sujets porteurs d'un isochromosome X. En fait, l'autoimmunisation thyroïdienne a été notée dans des aberrations chromosomiques très diverses, en particulier chez les mongoliens et dans la famille de ceux-ci. Les anomalies portant sur les mécanismes immunitaires pourraient donc constituer un facteur favorisant la survenue d'aberration chromosomique, l'augmentation du taux des anticorps antithyroïdiens chez les malades porteurs d'aberration chromosomique n'est cependant pas admise par Day qui n'a pas trouvé de différence par rapport à la population générale.

2° Association avec d'autres syndromes cliniques

a) Avec d'autres aberrations chromosomiques, nous reverrons ce point au chapitre génétique.

b) Avec d'autres syndromes cliniques. Syndrome de Turner + syndrome de Halasz (Fournier, Ducoulombier). Ces auteurs rapportent une observation de syndrome de Turner associé à une dextrorotation cardiaque, une hypoplasie pulmonaire avec poumon en miroir, un retour veineux pulmonaire droit dans la veine cave.

il. SYNDROME DE TURNER MALE

1° HISTORIQUE

C'est en 1943 que Flaveu, trouvant chez un sujet phénotypiquement masculin un syndrome dysmorphique semblable à celui du syndrome de Turner, publiait le premier cas de « syndrome de Turner mâle ».

Ce terme fut très controversé et certains auteurs ont voulu donner à ce syndrome une appellation particulière :

— Syndrome du pterygium coli chez le mâle (Gustavson) ;

— Phénotype turnérien chez le mâle (Heller) ;

— Syndrome de Noonan, 1967 (phénotype caractéristique, mais caryotype normal).

2° CLINIQUE

— Sur le plan morphologique, les signes décrits chez la fille sont retrouvés ici intégralement avec, semble-t-il, une légère diminution en fréquence, de sorte que le tableau complet est rarement retrouvé. Il est toutefois suffisamment spécifique pour affirmer la présence de stigmates turnériens.

— Les troubles de la croissance sont eux aussi sem-

blables à ceux décrits chez le Turner féminin, retard statural + retard de la maturation osseuse.

— Les malformations viscérales diffèrent au contraire, prédominance des anomalies cardiovasculaires qui sont un des signes d'appel de cette anomalie. Anomalies neuro-sensorielles avec débilité beaucoup plus fréquente que chez la fille. Anomalies oculaires peu fréquentes, enfin extrême rareté des anomalies rénales, alors que chez la fille les malformations urinaires étaient un des éléments fondamentaux de l'affection.

— Anomalies génitales: Les organes génitaux externes ont toujours une différenciation masculine, mais dans plus de la moitié des cas il existe une cryptorchidie. Quand ils sont perçus, les testicules apparaissent petits. Dans quelques cas on a observé une hypospadias.

Les caractères sexuels secondaires sont peu marqués : hypotrichose pubienne et axillaire.

Enfin stérilité constante.

Bilan hormonal : Le taux des F.S.H. est normal, voire même souvent élevé.

L'élimination des 17 cétostéroïdes est au contraire toujours anormalement basse. Bricaire a pu induire chez un malade une sécrétion œstrogénique stimulée par l'injection de gonadotrophi-chorioniques et qui pouvait être l'origine surrénalienne.

GÉNÉTIQUE

A. INTRODUCTION

Le tableau clinique que nous venons d'étudier correspond à la formule chromosomique X O. Mais de nombreuses formules anormales peuvent s'accompagner d'un tableau plus ou moins voisin de celui du syndrome de Turner.

Ces anomalies peuvent se diviser en deux grandes catégories :

— anomalies qualitatives (aberration structurale),
— anomalies quantitatives (mosaïques).

Anomalies qualitatives :

— isochromosome,
— délétion partielle,
— chromosome X en anneau,
— groupe X_S (S = petit chromosome sexuel anormal).

Anomalies quantitatives :

— groupe XO/XX,
— groupe XO/XXX,
— groupe XO/XX/XXX, etc.

Ces différents groupes ne sont pas à mettre sur le même plan quant à leur fréquence, le groupe XO et XO/XX représente plus de la moitié des cas, le groupe XO

représentant seul environ 40 % de la totalité des observations. Quant aux autres catégories, le nombre est trop restreint pour pouvoir en donner un pourcentage valable.

Nous analyserons successivement le mécanisme de ces aberrations chromosomiques, la relation entre les aberrations et les tableaux cliniques retrouvés et dans un dernier chapitre nous essaierons d'en déduire une étiopathogénie.

B. ETUDE DES MÉCANISMES DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

Elles découlent d'accidents pouvant survenir à deux stades différents de la division cellulaire, soit au niveau de la meiose, origine de la plupart des anomalies qualitatives, soit au niveau des premières divisions zygotiques aboutissant le plus souvent aux anomalies quantitatives ou mosaïques.

1° ACCIDENTS DE LA MEIOSE PORTANT SUR LES CHROMOSOMES SEXUELS

Ils peuvent être classés en deux catégories :

a) Les non-disjonctions

— *De la meiose des cellules maternelles.*

Qu'elle se situe au moment de la meiose I ou de la meiose II, elle aboutit soit à la formation de cellules de formule XX, soit à la formation de cellules de formule O.

Si elle se produit dans les deux meioses, elle aboutit à la formation de deux groupes cellulaires de formule O et XXXX.

— *De la meiose des cellules paternelles.*

Le résultat est ici légèrement différent :

- si elle se produit au niveau de la meiose I, elle aboutit à des cellules de type XY, ou O;

- si elle se produit au niveau de la meiose II, elle aboutit à des cellules de type XX, XY, O;
- si elle se produit durant les deux meioses, elle aboutit à des cellules de type O, XXY, XYY, XXYY.

b) Cassures chromosomiques

Délétion

Elle correspond à une cassure unique, le mécanisme est important à connaître car l'évolution du fragment chromosomique est variable suivant le lieu de la cassure.

Dans un premier temps se forme une boucle au dépend du bras long ou court du chromosome. Le point de croisement de cette boucle va correspondre au point de section, de sorte que l'on aboutira à la formation d'un chromosome dont l'un des bras sera diminué dans sa taille, et d'un fragment chromosomique dont l'évolution va dépendre de l'existence ou non sur ce fragment d'un centromère.

S'il possède un centromère, il se comportera comme un nouveau chromosome, de sorte que la totalité du matériel chromosomique persistera, mais s'il ne possède pas de centromère, deux éventualités seront possibles, soit la simple élimination avec donc perte d'une certaine quantité de matériel chromosomique, soit la fixation sur un autre chromosome, c'est la translocation.

Formation de l'isochromosome

L'isochromosome résulte d'une rupture des chromatides près du centromère suivie par la perte des fragments acentriques et la constitution d'un nouveau chromosome médiocentrique formé par deux fois le bras long.

Cette hypothèse a été vérifiée par Lindstein par des mesures directes et par l'incorporation remarquablement symétrique autour du centromère de la thymidine marquée.

La formation d'un chromosome en anneau

Si les deux extrémités d'un même chromosome sont rompues et perdues, les deux tranches de section peuvent

se souder et former un anneau. Il s'agit d'une éventualité rare.

Inversion segmentaire

Il s'agit d'une délétion plus une fixation sur le même chromosome, mais à l'envers, les conséquences sont sans intérêt dans la première génération, mais peuvent être importantes dans les suivantes.

2° ACCIDENTS SE SITUANT AU MOMENT DES PREMIÈRES DIVISIONS ZYGOTIQUES

a) Introduction

C'est à ce niveau que se produisent les mosaïques avec le plus de fréquence.

Les accidents meiotiques peuvent affecter un zygote normal XX/XX, mais aussi un zygote anormal XXY, XXX.

b) Anomalies quantitatives

Trois mécanismes, soit :

— perte d'un chromosome,

— perte d'un chromatide,

— non disjonction des chromatides.

Zygote	Perte d'un chromosome	Formation de chromatides	Perte d'un chromatide	Non disjonction
XX	XO	XX XX	XO XX	XXX/XO
XY	XO		XO XY	XXY/XO
	YO ?	XY XY	YO XY ?	XXY/YO ?

(? correspond à des formules chromosomiques non retrouvées et très certainement léthales.)

Si la non-disjonction affecte non plus la première mais une division ultérieure, on aboutira à des mosaïques de plus en plus complexes, exemple : zygote XX/XXX → XO/XX/XXX comportant trois populations cellulaires.

c) Anomalies qualitatives

La délétion partielle

Mécanisme le plus fréquemment rencontré sur le plan des anomalies qualitatives de la division zygotique, exemple : XX → XX/Xx (x = délétion du bras court de court).

3° LA DOUBLE FÉCONDATION

Il s'agit d'une éventualité rare, qui permet d'expliquer certaines mosaïques de type XX/XY.

C. LE CARYOTYPE

Nous n'étudierons pas ici les techniques du caryotype, mais nous nous limiterons à préciser quelques erreurs qui peuvent entraîner secondairement de mauvaises interprétations étiopathogéniques.

1° Les formules chromosomiques peuvent être différentes d'un tissu à l'autre, c'est pourquoi il nous semble nécessaire que les prélèvements soient multiples.

Il faut exiger un minimum de 100 mitoses au risque de laisser passer des mosaïques, pour des chiffres inférieurs.

a) On conçoit donc que certaines observations puissent ne pas concorder avec l'ensemble des cas.

b) On comprend dans une certaine mesure le groupe de syndrome de Turner à caryotype normal. XX possédant des stigmates turnériens indiscutables.

c) Enfin, ceci peut expliquer la difficulté d'interprétation et notamment de l'étude des relations caryotype, phénotype, pour certaines observations déjà anciennes.

2° Les anomalies chromosomiques sur le plan qualitatif peuvent, surtout si elles sont minimes, passer inaperçues, et avoir par contre un très grand retentissement clinique.

3° Enfin le caryotype lui-même peut être critiqué : examen encore rudimentaire ne permettant pas des affirmations trop précises.

Il suffit de rappeler la difficulté d'extraire le chromosome X des chromosomes de la 6e paire dans certains cas pour concevoir que l'erreur technique est toujours possible et de ce fait la nécessité d'être très prudent.

D. ETUDES DES CHROMOSOMES

a) LE CHROMOSOME X

1° Microscopiquement

De grande taille, divisé par son centromère en deux bras de longueur inégale. Il est difficile à distinguer des chromosomes de la 6e paire.

2° Sur le plan cartographique

On peut définir sur ce chromosome un certain nombre de gènes. Définir leur rôle mais aussi leur localisation Il s'agit :

du gène gouvernant la vision des couleurs,
du gène de la myopathie du type Duchesne,
du gène facteur antihémophylique A et B,
du gène glucose 6 phosphate des hydrogénases,
du gène groupe sanguin x g.

L'intérêt vient de ce que les deux derniers gènes peuvent servir de marqueurs dans l'étude de certaines mosaïques et dans l'étude de la transmission héréditaire liée au sexe.

3° Sur le plan physiologique

Le chromosome X influe sur le développement général de l'homme et sur l'organogénèse gonadique.

Les travaux de Ohno, Russel, Bentler, Grunbach ont établi que :

— Un seul chromosome X est nécessaire et suffisant pour assurer les fonctions biochimiques dévoluées au chromosome X à l'intérieur de chaque cellule.

— Tout chromosome X supplémentaire prend durant l'interphase cellulaire, c'est-à-dire la période d'activité biochimique des chromosomes, une forme particulière et réalise la masse chromatinienne ou corps de Barr.

— Le choix du chromosome inactif s'opèrerait très tôt au cours de l'embryogénèse avant le 20e jour dans chaque cellule et ensuite le caractère actif ou inactif se perpétuerait, génération cellulaire après génération cellulaire, pour tous les descendants d'un chromosome donné.

— Le nombre de corpuscules de Barr est égal au nombre d'X moins 1.

Arguments

a) *Cytogénétique.*

— Chez l'homme XY et la femme XO, pas de corpuscule de Barr.

— Chez la femme ayant une formule chromosomique XO/XX, présence du corpuscule de Barr.

— Il semble exister une corrélation de taille entre le chromosome X et le corpuscule de Barr (observation microscopique).

b) *Par marquage isotopique.*

Le marquage par la thymidine tritiée a permis de différencier les deux X par leur date de synthèse de leur D.N.A.; en effet, le chromosome X inactif synthétise son D.N.A. beaucoup plus tard que tous les autres chromosomes, si bien que si on fournit de la thymidine tritiée très près de la fin du cycle, c'est deux à trois heures avant de bloquer par la colchicine, les mitoses au stade prophase, métaphase, les autosomes de l'X actif auront déjà synthétisé leur D.N.A. nouveau et n'absorberont pas la thymidine tritiée alors que l'X inactif absorbera encore la base marquée.

4° Rôle de l'X et théorie de l'inactivation

Il semble que le chromosome anormal chez les malades ayant des aberrations chromosomiques soit toujours le

chromosome inactif et qu'il forme la chromatine sexuelle (étude par marquage par D.N.A., Mucday et Fraccaro). On ne devrait donc pas avoir de différence, si la théorie de l'inactivation de l'X se justifiait dans sa totalité, entre un individu de formule chromosomique XO et un individu de formule chromosomique XX délétion bras long. Or, cette différence, comme nous le verrons plus tard sur le plan clinique, existe.

Cette différence phénotypique nécessite une explication; trois possibilités :

a) les deux chromosomes sont génétiquement actifs chez l'embryon au début;

b) l'inactivation n'est pas totale;

c) les deux facteurs jouent ensemble.

a) *Les deux chromosomes sont génétiquement actifs chez l'embryon au début*

Basé sur le fait que la chromatine sexuelle n'apparaît dans l'embryon qu'entre le 16e et 18e jour (Park, 1957). Une anomalie pourrait donc agir à ce moment et produire des effets permanents sur le phénotype adulte.

b) *L'inactivation n'est pas totale*

Des preuves cytologiques et génétiques semblent en faveur de cette deuxième solution, de plus elles suggèrent que la partie active se trouve sur le bras court.

— Preuves cytologiques : *évaluation taille de la chromatine sexuelle chez les individus*

X X,
X délétion bras court,
X délétion bras long,
X iso X.

Cette étude indique qu'une partie du bras court de X formant la chromatine sexuelle est euchromatique.

— Preuves génétiques : activité des gènes G 6 P D dans certaines mosaïques portées par l'X inactif.

Même expérimentation avec le groupe sanguin X g.

Toutes ces observations semblent concorder avec

l'hypothèse qu'il y a des loci sur le bras court du chromosome X qui échappent à une inactivation.

b) LE CHROMOSOME Y

1° *Y est nécessaire pour induire une différenciation mâle.*

Preuve :

— L'existence de testicule que chez des individus XY, XXY, XXXY et jamais chez des individus XO, XX, XXX.

— L'existence de glandes intermédiaires entre les « gonades à stries » et le testicule ne se voient que chez des individus ayant un Y dans leur formule ou une aberration chromosomique Y.

2° L'expérience de Jost sur la castration embryonnaire a montré qu'une différenciation mâle de l'appareil génital et une masculinisation des glandes génitales externes dépend de la suppression des canaux de Muller et une stimulation des canaux Wolffiens et des appareils génitaux par le testicule embryonnaire. La destruction de la glande sexuelle embryonnaire non différenciée avant un stade critique de la gonadogénèse produit une différenciation sexuelle femelle quel que soit le *sexe génétique.*

— L'anomalie gonadique peut être donc produite par une lésion extrinsèque embryonnaire sans relation avec le caryotype, mais aussi par une dégénérescence des cellules germinales due à un X actif anormal ou à une insuffisance du chromosome Y.

De toute façon le résultat est le même qu'une castration embryonnaire.

— Il faut signaler de plus que la castration embryonnaire précoce entraîne, comme dans le syndrome de Turner, l'apparition de « gonades à stries » (strike gonade).

— Cette destruction peut être plus ou moins complète, entraînant de ce fait une différenciation masculine plus ou moins importante et tous les degrés peuvent alors se voir.

3° De part les travaux de Ferguson, il semble qu'il

existe sur le chromosome Y des locis homologues à ceux du bras court du chromosome X. Cette identité des deux chromosomes permet de comprendre plus aisément l'existence de stigmates turnériens chez des individus dont la formule chromosomique comprend un Y.

Nous reverrons ce fait plus loin.

RELATION CARYOTYPE PHENOTYPE

I. INTRODUCTION

Avant d'aborder l'étude de ce chapitre, il nous faut préciser certains points.

1. Les observations incluses dans ce travail proviennent des publications de Ferguson et Smith, de Golberg et Scully, auxquels nous avons associés nos cas ainsi que quelques observations relevées dans la littérature, notamment celles de Lamy et de Lemli et Smith.

2. Certains problèmes se posent au début de cette étude :

— Le choix des observations : pour que des résultats valables puissent être déduits, il faut que les critères de diagnostic cliniques ou génétiques soient les mêmes pour tous les cas. Or, les critères cliniques peuvent varier suivant les publications. Nous donnerons comme exemple les signes radiologiques et notamment les angles de valgisation du cubitus ou les angles d'ascension des métacarpiens qui varient de façon importante suivant les auteurs. De même pour les critères génétiques qui dans certaines observations déjà anciennes peuvent avoir été faussés, les techniques du caryotype ayant évolué très rapidement.

— L'interprétation des résultats : il nous semble difficile de donner des conclusions dans certains groupes où le nombre de cas est restreint. Quant aux pourcentages

le nombre de cas minime pour pouvoir les effectuer nous semble devoir se situer à 50 pour que les résultats puissent être pris en considération.

— La classification doit-elle être clinique ou génétique? La classification clinique présente deux ordres d'inconvénients :

Les signes cliniques sont nombreux, et de ce fait les tableaux cliniques pouvant être retrouvés sont multiples. Les limites entre les différents types cliniques sont parfois difficiles à préciser, enfin pour deux ensembles génétiquement différents la symptomatologie peut être la même.

Pour ces raisons la classification génétique nous semble préférable.

Nous diviserons ce chapitre en dix groupes correspondants à une formule génétique qui sera définie plus loin, et nous étudierons dans un dernier paragraphe le cas particulier du Turner mâle.

II. ETUDE

1. GROUPE XO (175 cas)

Ce groupe réalise le tableau le plus complet du syndrome de Turner, associant tous les signes cliniques vus dans le chapitre clinique.

Nous nous limiterons donc à quelques points particuliers :

1) L'agénésie totale ne se retrouve pas dans toutes les observations, des menstruations spontanées sont enregistrées chez 8 des malades de Ferguson. Ce fait est confirmé par un de nos cas où la biopsie a montré la présence de follicules primordiaux. Enfin, un cas de Ferguson avait des fonctions ovariennes suffisantes pour donner naissance à un enfant normal.

2) Une masculinisation des organes sexuels externes a été retrouvée dans 30 observations, se limitant à une légère hypertrophie du clitoris (un cas avait été traité

pour une menace d'avortement pendant la grossesse par le proluton).

3) Trois cas diffèrent (fortement) du tableau clinique étudié précédemment. Deux ont une petite taille sans stigmates turnériens prononcés. Le troisième ne présente que peu de signes cliniques. Mais tous les trois ont une masculinisation des organes génitaux externes avec sur le plan interne une « gonade à strie » d'un côté et un testicule rudimentaire de l'autre. Il semble probable qu'il s'agisse de mosaïque XO/XY non décelée.

2. GROUPE XO/XX (52 cas)

Clinique :

— 80 % ont une petite taille,
— 75 % un thorax en bouclier,
— 16 % un cou palmé,
— 12 % des lymphœdèmes,
— 50 % une brièveté du 4e métacarpien,
— 55 % une hypoplasie des ongles,
— 40 % des naevi pigmentaires.

Sur le plan anomalie viscérale :

— 7 % d'anomalies cardiaques.

Sur le plan génital :

— 21 % ont des menstruations de début normales,
— 90 % ont des gonades à stries.

Commentaires :

1) Le tableau clinique présente peu de modifications par rapport au groupe XO quant à sa description, par contre on note une diminution dans la fréquence de ces mêmes signes.

2) Diminution très importante de la fréquence des lymphœdèmes et du pterygium coli, respectivement 12 et 16 %, alors que dans le groupe XO il se situait à 39 et 54 %.

3) Tout en restant un signe majeur dans ce groupe, la diminution de la taille ne se retrouve que dans 80 % des cas, alors qu'elle était de 100 % dans le groupe XO

En conclusion : stigmates turnériens spécifiques, mais diminués quant à leur fréquence.

4) Sur le plan génital : Dans 21 % apparition spontanée de menstruation, 90 % ont des gonades à stries.
A retenir une plus grande proportion de menstruations spontanées.

5) Relative diminution de la fréquence des anomalies cardiaques : 7 % seulement.

6) Cas particuliers: Deux cas avec signe de virilisation, dont l'un associé à un mongolisme présentant une hypertrophie clitoridienne (attribué à un adénome des cellules hilaires).

3. GROUPE XO/XXX. XO/XX/XXX (11 cas)

Tableau moins marqué, XX semblant avoir un effet normalisateur.

1) Très peu de différence avec le groupe précédent. Sur le plan dysmorphique la lignée supplémentaire cellulaire XXX semblant n'exercer ici qu'une influence normalisante. En effet :

petite taille	51 %
thorax en bouclier	60 %
hypoplasie des ongles	40 %
brièveté 4e métacarpien	35 %

naevi pigmentaires.

Sont les cinq signes qui dominent dans le syndrome dysmorphique, avec une fréquence plus faible que dans le tableau précédent.

2) Dans la totalité des cas, présence de gonades à stries (100 %) et seulement 17 % menstruation spontanée.

Conclusion : Il semble que, par rapport au groupe précédent, les anomalies génitales soient plus constantes, et si la lignée cellulaire supplémentaire XXX apporte un effet normalisateur sur les stigmates turnériens, qu'elle donne au contraire un effet additif, potentialisateur peut-

être, des anomalies génitales, encore faudrait-il que ces mosaïques aient été recherchées suivant des critères très précis et dans de nombreuses localisations tissulaires pour pouvoir en faire un commentaire valable.

3) Pas d'anomalie cardio-vasculaire dans ce groupe.

4. GROUPE X EN ANNEAU (3 cas)

Trois malades ont un chromosome X à gros noyau avec mosaïcisme des types XO/XX $\overset{R}{X}$ X , XO/XX/XX $\overset{R}{X}\overset{R}{X}$ et XO/XX $\overset{R}{X}$ respectivement (Lindstein, Tillinger, 1962; Luers, Struck et Nevinny-Stickel, 1963; Hustinx et Stoelinga, 1964). Toutes les trois ont une petite taille, ont des stigmates de Turner et deux ont eu des règles spontanément; aucune ne présente de masculinisation.

Les résultats cliniques sont très voisins de ceux observés dans le groupe XO/XX.

5. GROUPE XO/XX_I, XX_I (42 cas)

(X_I = isochromosome portant sur le bras long du chromosome X).

— 14 XX_I. Sur le plan dysmorphique, les stigmates turnériens sont retrouvés dans de très fortes proportions, puisque *tous* ont une petite taille, un thorax en bouclier, des naevi pigmentaires et une hypoplasie du IV.

Sur le plan viscéral, peu d'anomalies cardio-vasculaires. Enfin, sur le plan génital, toutes ont des gonades à stries.

— 28 XO XX_I. Différence très peu sensible du tableau clinique par rapport à XX_I.

Commentaire :

1) Des fréquences relativement faibles de palmure du col, de lymphœdème à la naissance, et d'affection

cardiaque congénitale, sont les seules différences frappantes avec le phénotype XO.

2) Différence avec le groupe XO/XX. Ont tous une petite taille et sont tous conformes aux critères.

3) Différence par rapport à XO et XO/XX. La fréquence des naevi pigmentaires et des ongles hypoplasiques y semble supérieure.

4) Sur le plan génital, toutes ont des gonades à stries, alors que dans 90 % seulement on retrouvait ce caractère chez les XO XX.

Enfin, cas particulier: un cas XO XX_I était masculinisé avec hypertrophie clitoridienne associée à une hyperplasie des cellules hilaires dans la partie médullaire des glandes génitales à stries.

6. GROUPE DES DÉLÉTIONS (6 cas)

Délétions du bras court de X

Peu de différence avec le syndrome de Turner classique XO et sur le plan dysmorphique et sur le plan génital, puisqu'on n'observe dans aucun cas l'apparition de menstruation spontanée.

1) A noter qu'aucune laparoscopie n'a été pratiquée.

2) Peu de cas, six en tout, dont les observations semblent assez succinctes, ne permettent pas d'aboutir à des conclusions valables.

Délétion du bras long (10 cas)

Sur les 10 cas rapportés dans le travail de Ferguson, 5 sont des mosaïques et 5 sont sans mosaïcisme détecté.

1) Les stigmates turnériens sont absents dans la majorité des cas. Seule la petitesse de la taille est retrouvée dans 5 cas. On ne note pas de thorax en bouclier, de lymphœdème, d'hypoplasie des ongles, etc.

2) Par contre, dans 100 % des cas l'on a la présence de gonades à stries et dans 30 % des cas l'apparition

de menstruation spontanée. Chiffre qui est le plus important parmi tous les groupes étudiés.

Commentaire :

Ces résultats suggèrent qu'une suppression du bras long du chromosome X peut produire des glandes génitales à stries, mais n'est pas suffisante pour produire les stigmates turnériens et que ces caractéristiques ne sont trouvées que lorsque la suppression comprend le petit bras.

7. ISOCHROMOSOME PORTANT SUR LE BRAS COURT DE X (2 cas)

Aucun stigmate turnérien, leur taille est normale, seul la présence de naevi pigmentaires a été signalée dans un cas. Par contre, absence totale de menstruation et il est regrettable que l'on n'ait pas pratiqué chez ces sujets une laparoscopie exploratrice.

Il semble bien donc qu'il faille rapprocher ces deux cas dans leur aspect clinique des cas à formule chromosomique comportant une délétion du bras long de X.

8. GROUPE XS, XO/XS (6 cas)

(S = petit chromosome sexuel anormal.)

— On a signalé des chromosomes anormaux très petits, plus petits que le chromosome 22 associé à une dysgénésie gonadique.

— S'agit-il d'aberration portant sur le chromosome X ou Y ? Cela n'a pu être démontré.

— Leur morphologie varie, dans certains cas il est métacentrique, dans d'autres il est acrocentrique et dans un cas au moins c'est un chromosome à petit noyau.

Tous les malades ont une petite taille et les stigmates de Turner, à l'exception des lymphœdèmes et des pterygium coli.

Sur le plan génital : absence totale de gonade dans le groupe XS et gonades à stries dans 83 % des groupes XO/XS.

Les malades XS présentent une hypertrophie clitoridienne et une fusion postérieure des replis labio-scrotaux. Chez la malade XS soumise à laparotomie on a trouvé des testicules rudimentaires aux endroits ovariens.

Commentaire :

Les implications majeures des résultats de ce groupe sont que le chromosome S est un chromosome sexuel très appauvri qui parfois transporte des déterminants mâles et semblerait donc dans ces cas n'être qu'un chromosome Y déficient. Comme toutes les malades de ce groupe ont une petite taille et que la plupart présentent des stigmates de Turner, il s'ensuit qu'un Y anormal du point de vue structure peut avoir des effets phénotypiques analogues à un X anormal. Ce fait étaye l'hypothèse du caractère homologue des loci des chromosomes X et Y.

9. GROUPE XX (16 cas)

15 malades dans la série de Ferguson avec stigmates turnériens typiques, agénésie gonadique, présentent un caryotype apparemment normal. Pour notre part, un cas a été retrouvé qui présente un syndrome dysmorphique caractéristique, une chromatine buccale négative et un caryotype normal.

Deux explications peuvent être données :

a) Un mosaïcisme méconnu, dû soit à un défaut technique, soit à une insuffisance du nombre de lieux de prélèvement.

b) Une anomalie d'un chromosome X non décelée.

Pour de nombreux auteurs ce groupe ne doit pas être considéré comme une entité, car beaucoup pensent qu'avec le progrès, notamment dans la technique du caryotype, il s'effritera pour être reclassé dans les groupes antérieurement étudiés.

L'on est toutefois, à l'heure actuelle, obligé de faire de ce groupe un groupe autonome.

10. GROUPE DU SYNDROME DE TURNER MALE

Trois grands groupes de caryotypes peuvent être retrouvés.

a) *Groupe XY*

Lui-même devant se subdiviser en deux sous-groupes :

— le plus fréquent, « le syndrome de Turner mâle » classique, décrit dans le chapitre clinique : syndrome de Noonan;

— un groupe assez disparate, sans stigmate typique turnérien, à rapprocher du pseudo-hermaphrodisme mâle.

b) *Groupe XO XY*

Parmi les 22 malades de Ferguson, 16 étaient considérées comme filles et 6 comme garçons. C'est donc dire la relative importance de la masculinisation dans ces cas, les organes sexuels variant de « glandes à stries » jusqu'aux testicules scrotaux striés.

La différenciation sexuelle est asymétrique dans 1/3 des cas, stries ovariennes d'un côté et les testicules rudimentaires de l'autre.

La masculinisation des organes génitaux externes est présente dans 2/3 des cas.

Enfin, les stigmates turnériens peuvent ou non être présents.

c) *Groupe des caryotypes peu courants*

Plusieurs caryotypes peu courants ont été décrits. La plupart d'entre eux sont représentés par des cas simples. Tous sont des chromosomes Y ou des aberrations de chromosome Y, dans une proportion de cellules au moins et leurs phénotypes sont aussi variables que dans le groupe XO/XY.

1) On a trouvé un mosaïcisme XO/XYY chez un malade ayant le syndrome de Turner sans masculinisation (Jacobs et al., 1961) et chez une autre malade de taille normale ayant deux glandes sexuelles non différenciées et pas d'utérus (1962).

2) On signale un mosaïcisme XO/XX/XY chez un pseudohermaphrodite mâle de taille normale sans stigmate de Turner (Schuster, Motulsky, 1962). La malade avait une strie gonadique gauche et un testicule rudimentaire droit.

3) On a trouvé un mosaïcisme XO/X délétion bras court Y chez un pseudohermaphrodite mâle avec utérus, des trompes de Fallope et des testicules rudimentaires bilatéraux à la place d'ovaires (Miles, Luzzatti, Storey et Perterson, 1962).

4) On a trouvé un mosaïcisme X iso XX iso XY chez un garçon de 11 ans, positif à la chromatine, ayant une petite taille, des stigmates de Turner et des testicules non descendus (Oikawa et Blizzard, 1961; Soloman, Hamm et Green, 1964). Le garçon et son père normal avaient un chromosome « Y » métacentrique anormal, probablement le résultat d'une inversion péricentrique.

5) Une aberration chromosomique Y, interprétée comme un isochromosome du bras long, est signalée chez deux malades; l'un est X iso Y (Court, Brown, Harden, Jacobs, Maclean et Mantle, 1964), l'autre est un mosaïcisme XO X iso Y X iso Y (Klevit, Meliman, Eberlein, 1963). Les deux ont une petite taille. Le cas XY_I a des stigmates de Turner, des glandes sexuelles à « stries » et pas de masculinisation. Le mosaïcisme XO X iso Y X iso Y n'a pas apparemment de stigmates de Turner, mais a des glandes génitales externes incertaines, une strie gonadique droite et un testicule rudimentaire gauche.

6) Un mosaïcisme XX XY est décrit chez trois malades étonnamment différents, l'une est une femme ayant des glandes sexuelles à « stries » (Forteza, Bonilla, Baguena, Mommeneu, Galbis et Zaragoza, 1963), une autre est une véritable hermaphrodite (Waxman, Cartler et Kelley, 1962) et le troisième est un homme sain (Zuelzer, Beattie et Reisman, 1964).

Tous ces cas particuliers posent le problème de la limite entre le syndrome de Turner mâle et les autres aberrations chromosomiques. Limite souvent très floue qui confirme l'origine génétique de ces différentes affections.

ASSOCIATION DU SYNDROME DE TURNER A D'AUTRES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

Quelques observations ont été décrites associant un syndrome de Turner typique à d'autres aberrations chromosomiques, qu'elles soient autosomiques ou gonasomiques, notamment par Ferrante, Vignetti, Walbaum, Breynaert, Stahl et Aubert.

Il semble que la présence de ces anomalies associées ne modifie en rien le tableau de ce syndrome pour un grand nombre d'observations, ce qui s'explique très mal si on examine les autres cas d'association d'aberration chromosomique.

Il est donc raisonnable d'admettre que dans ces cas les deux phénomènes chromosomiques sont liés entre eux et qu'il y aurait donc phénomène d'interdépendance. Quelques observations signalent des variations, mais presque toujours dans le sens de la diminution des anomalies turnériennes, comme si l'association avait un léger effet normalisateur.

Les associations les plus fréquemment rencontrées sont :

— Turner + translocation : 13 - 15.

A noter l'existence d'observation :

— Turner + mongolisme et Turner + trisomie : 18.

Dans ces cas le phénotype est beaucoup plus celui de la trisomie que du syndrome de Turner.

III. COMMENTAIRES

1. COMMENTAIRES ANALYTIQUES

A) L'on peut reclasser les différentes catégories de syndrome de Turner en quatre groupes principaux selon les critères cliniques.

1° *a*) Le groupe XO, XO/XX - XO/XXX, XO/XX/XX ou groupe des mosaïques comportant XO, qui ne diffère en fait que par la fréquence des signes retrouvés, mais

qui dans l'ensemble présente un tableau assez caractéristique associant des stigmates turnériens, des anomalies viscérales et une agénésie gonadique.

b) Dans ce groupe, il nous semble falloir inclure deux autres catégories de caryotype, à savoir :

X X_I long (X_I long = isochromosome bras long X),

X X (court) (X court = délétion du bras court de X), qui présentent le même tableau clinique que le précédent avec toutefois des fréquences différentes et qui en diffèrent surtout par l'absence ou le petit nombre de malformations viscérales associées.

2° Le groupe XX long, XX_I court, dont le tableau clinique diffère totalement du groupe précédent, à savoir que les stigmates turnériens y sont absents. Mais présence d'agénésie ovarienne.

Faut-il les classer parmi les syndromes de Turner ? Il nous semble que l'on puisse les exclure et les classer dans un cadre plus général des dysgénésies gonadiques.

3° Le groupe XX ou caryotype normal.

Certes ce groupe tendra de plus en plus à se démembrer avec les progrès techniques du caryotype, quoiqu'il en soit il nous paraît pour le moment préférable d'en faire un groupe autonome.

La variabilité phénotypique, la variabilité du degré d'agénésie ovarienne rendant difficile son classement dans le groupe I.

4° Enfin le groupe XY, XO/XY ou groupe du « Turner mâle », caractérisé par l'association de stigmates turnériens, d'une agénésie gonadique et d'une masculinisation plus ou moins importante.

A ce dernier groupe il semble falloir associer les malades à caryotype X_S (S = chromosome petit anormal). Ce chromosome S représente vraisemblablement un chromosome Y anormal.

B) *Discussion :*

1° Si l'on prend le groupe XO, XO XX, XO XX XXX et XX, l'on s'aperçoit que l'on a toute une gamme de phénotypes très variables, allant de l'état pseudo-normal,

ceci sur le plan morphologique, au tableau du syndrome de Turner complet.

Ferguson et Smith émirent donc l'hypothèse qu'il y a toute une gamme d'expression phénotypique de la femme normale au syndrome de Turner et de l'homme normal au syndrome de Turner, selon le degré d'insuffisance de chromosomes sexuels intermédiaires entre XX et XO et entre XY et XO respectivement.

Cette insuffisance en chromosome sexuel est de deux types principaux :

1) mosaïcisme,

2) suppression totale ou partielle.

Dans le cadre du mosaïcisme on peut concevoir que le phénotype dépend de la proportion de XO sur les cellules normales dans les différents tissus pendant la différenciation.

Dans le groupe d'aberration structurale de l'X, le phénotype dépendrait du degré et de la localisation de la suppression. Le syndrome de Turner ne se produisant que lorsque le bras court de X est défectueux.

Formule Ferguson :

$$XX \rightarrow XO/XX \rightarrow XO \leftarrow XO/XY \leftarrow XY$$

$$XX \rightarrow X_x \rightarrow XO \leftarrow X_y \leftarrow XY$$

2° Le syndrome dysmorphique semble dû à la suppression du bras court de X, car dans certaines mosaïques n'ayant pas de suppression de ce bras les stigmates turnériens n'existent pas.

3° De par l'étude du syndrome de Turner mâle et des mosaïques comprenant un XY, il semble que les chromosomes X et Y ont des loci homologues et que la suppression de ces loci aboutisse dans un cas comme dans l'autre au stigmate turnérien.

Les preuves de l'existence des loci homologues proviennent exclusivement des observations cytologiques de l'association entre le bras court du chromosome X et l'un des bras du chromosome Y durant la meiose (Ford et Hamerton, 1956; Ferguson et Smith, 1965).

Il n'y a jusqu'à aujourd'hui aucune preuve génétique

4° La masculinisation partielle constatée dans les cas X_S (S = chromosome sexuel anormal) ne peut être difficilement expliquée, sauf en supposant que S est un Y défectueux. Les stigmates turnériens seraient alors dus à la suppression partielle d'un Y et non d'X.

5° L'expression phénotypique du Turner est légèrement moins nette dans les cas XX_I et XO/XX_I (isochromosome du bras long).

Ceci peut s'expliquer par le fait que certains des loci de X homologues à ceux de Y, les plus près du centromère ne sont pas inclus dans la déficience accompagnant la formation de l'isochromosome présumé.

En conclusion et selon le travail de Ferguson et Smith, l'on peut dire que :

a) une grosse perte d'une partie d'un chromosome X s'accompagne habituellement de gonades à stries;

b) la monosomie du bras court de X, de même que la perte d'une partie non définie à l'heure actuelle du chromosome Y, soient responsables de la petite taille et des stigmates turnériens.

6° Autre théorie pour expliquer le phénotype (Gartler et Sparkes, 1963).

Basée sur les preuves que l'isochromosome X est toujours l'X inactivé et sur l'hypothèse que l'inactivation de l'un ou de l'autre des chromosomes X est déterminée au hasard.

Ainsi donc les cellules XO avec l'X inactivé, et les cellules X délétion bras court de X avec l'X normal inactivé seraient des cellules totalement déficientes. Si ce processus porte sur un très grand nombre de cellules, il y a mort embryonnaire, mais si la quantité de cellules touchées est faible la perte cellulaire pourrait conduire à une petite taille et des malformations.

Théorie peu valable car n'explique en rien les cas XX et XY, ni pourquoi le cerveau par exemple reste normal chez des individus XO, alors que le système musculosquelettique est invariablement anormal.

2. COMMENTAIRES ÉTIOPATHOGÉNIQUES

1° Origine des aberrations chromosomiques

Autant il semble facile à l'heure actuelle de concevoir le mécanisme des aberrations chromosomiques, autant l'origine des perturbations de ces mécanismes est assez mal connue.

L'étiologie est mal connue.

a) L'âge des parents.

Bien que le nombre d'informations soit limité, les âges des parents relevés ne montrent aucune tendance qui pourrait suggérer qu'une augmentation de l'âge maternel ou paternel soit important dans l'étiologie du syndrome de Turner.

b) Les thérapeutiques antérieures.

S'il est indiscutable que certaines thérapeutiques hormonales ont un effet certain, il ne semble pas prouvé qu'elles jouent un grand rôle dans le mécanisme de ces aberrations chromosomiques.

c) La race ne semble pas intervenir, puisque le syndrome a été décrit dans la plupart des pays.

d) De nombreux agents ont été mis en cause, les radiations, certains agents toxiques particuliers.

e) Un mécanisme central a été invoqué par Deribreux (méningo-encéphalite toxique ou infectieuse) jouant dans les premiers jours de la vie embryonnaire.

f) Enfin, *il pourrait s'agir d'une affection héréditaire :*

— *les caryotypes parentaux seraient normaux* quantitativement, de sorte qu'aucune anomalie n'aurait été décelée chez eux, mais anormaux qualitativement entraînant des désordres au moment de la fécondation;

— *problème du syndrome de Turner familial :* les observations de Turner familiaux sont peu nombreuses. nous reverrons ce problème à la fin de ce chapitre.

2° Retentissement des aberrations chromosomiques sur le développement de l'embryon

Quatre points particuliers :

a) Plus l'aberration se produit tardivement et moins elle aura d'effet majeur sur l'embryon.

b) La présence de lignées cellulaires saines semble avoir un effet normalisateur sur le développement embryonnaire.

c) Action sur l'évolution gonadique. L'on sait que la masculinisation est un phénomène actif, alors que la féminisation serait un phénomène passif. La masculinisation est sous la dépendance du chromosome Y. Ainsi que nous l'avons vu antérieurement, le chromosome Y déterminerait la formation d'un testicule embryonnaire dont les réactions induiraient la phase gonadophorique secondaire et par là même l'évolution vers la formation d'un testicule de l'ébauche primitive. La destruction de cette glande embryonnaire entraînerait une différenciation sexuelle vers le sexe féminin quel que soit le sexe génétique.

L'on ne connaît pas à l'heure actuelle les rapports de ces différents mécanismes. Il semble que l'induction serait de type hormonal, mais cela n'a pas été démontré complètement. De plus, l'induction par le chromosome Y sur la formation du testicule embryonnaire est inconnue.

d) L'absence ou la modification partielle d'un chromosome X joue un rôle dans le non-développement des glandes génitales.

— *Rôle dans la différenciation de l'ébauche embryonnaire.* C'est dans ce cas que la théorie de Gartner a une certaine importance. Rappelons que cet auteur a émis l'hypothèse que les aberrations chromosomiques suivant leur intensité pouvaient ou non être responsables de mort cellulaire, de sorte que dans le cadre de la différenciation de l'ébauche embryonnaire le nombre plus ou moins important de cellules détruites entraînerait, soit une aplasie gonadique complète, soit une dysgénésie partielle. Ceci expliquerait les variations gonadiques retrouvées par l'étude relation caryotype - phénotype allant de l'agénésie globale à la gonade subnormale.

Mais alors cette notion de passivité dans la différencia-

tion féminine et cette notion d'inactivation globale du chromosome X doivent être modifiées.

Pour la première, le rôle exact du chromosome X n'est pas encore démontré; par contre, pour la seconde, la tendance est à la notion d'inactivation partielle. En effet, si elle était globale on concevrait mal les différences phénotypiques entre le sujet XO et le sujet X délétion bras court X, etc. D'autre part, on sait que cette inactivation ne se produit qu'au 18e jour de la vie embryonnaire et que pendant ce temps les deux chromosomes ont une activité égale. Quelle est cette activité ? Elle n'est pas encore connue.

— *Rôle dans la migration des cellules germinales.* Pour qu'une différenciation normale se produise, il faut non seulement que l'ébauche embryonnaire soit modelée mais aussi qu'une bonne migration se fasse. De nombreuses preuves montrent que la migration réussie des cellules germinales à partir de l'intestin primitif et leur présence dans la crête génitale est nécessaire pour un développement ovarien normal.

Certains ont montré que notamment chez la souris quelques types de compléments chromosomiques anormaux produisaient une non-migration cellulaire et une dégénérescence des cellules germinales aboutissant à la formation de gonades à stries type Turner.

Par quel moyen se fait l'induction de cette migration ? Ce point est encore mal connu.

3° Conséquences de ces aberrations chromosomiques

a) *Généralités*

Elles sont doubles, directes dans le développement embryonnaire, expliquant ainsi la localisation de certaines malformations, indirectes, car elles vont entraîner des modifications hormonales qui vont amener des modifications morphologiques et viscérales.

b) *Modifications hormonales*

— Absence de sécrétion œstrogénique avec augmentation du taux des F.S.H. Les travaux de Bruth, portant sur l'histochimie de l'hypophyse, ont montré une augmentation des cellules β et α productrices de L.H.

— Modification de la sécrétion de S.T.H. expliquant en partie les modifications morphologiques et notamment la taille. Cette modification est double, qualitative et quantitative, de sorte que le défaut d'influence de S.T.H. viendrait, et d'une insuffisante sécrétion, et d'un mauvais rendement périphérique au niveau des cartilages de conjugaison.

— S.T.H. semblent peu modifier et son rôle dans l'insuffisance de croissance semble peu important.

— Enfin, signalons les troubles de la régulation de la glycémie déjà vus antérieurement.

c) *Modification phénotypique*

Il semble qu'elle soit due à deux mécanismes, direct par aberration chromosomique locale, indirect par les modifications viscérales situées antérieurement. La localisation, la répétition de ce phénotype, la relative spécificité de certains signes, sont encore mal expliqués. Seule la théorie de Ferguson et Smith apporte un élément valable, encore qu'elle puisse être critiquée, notamment elle n'explique pas certains cas particuliers que nous verrons plus loin.

d) *Modifications viscérales*

Très peu de travaux ont été faits sur le problème relation caryotype et modifications viscérales.

Les modifications cardiovasculaires sont plus fréquentes chez le Turner mâle que chez le Turner féminin.

Les modifications rénales sont importantes dans le Turner féminin, ce qui amène à penser qu'il existe une étroite relation entre l'évolution ovarienne et rénale. Cette relation se situerait au niveau de la migration, malformations rénales les plus fréquentes étant en grande partie des défauts qualitatifs à type mauvaise rotation ou de non-développement par mauvaise implantation.

4° Problèmes particuliers

1. *Problèmes du syndrome de Turner chez des jumeaux monozygotiques*

La recherche des aberrations chromosomiques a

conduit à découvrir en 1961 une nouvelle variété de gennellité humaine (gennellité monozygote et pathologique). En dehors de nos cas, à l'heure actuelle, cette étude est fondée sur quatre observations de jumeaux hétérozygotes.

Elles comportent un syndrome de Turner apparié deux fois à un garçon normal, deux fois à une fille normale.

Ces jumeaux ont en commun deux particularités qui justifient leur rapprochement, d'une part l'opposition phénotypique, le jumeau syndrome de Turner se distingue sans discussion de son partenaire normal, d'autre part un échange cellulaire entre l'un et l'autre monozygote. Les syndromes de Turner possèdent, outre des cellules XO, des cellules XY et XX suivant le sexe de leur partenaire et les partenaires normaux des cellules XO en plus de leurs cellules XX ou XY.

Tout se passe donc comme si le phénotype de ces jumeaux traduisait avant tout la présence du clone majoritaire et restait indifférent à l'égard du clone minoritaire.

Ces faits suggèrent certains commentaires :
Entre autre, ils conduisent à invoquer, à l'origine du mosaïcisme particulier de ces jumeaux, une hypothèse qui renforce encore les critères du monozygotisme.

Ils justifient dès à présent l'étude cytogénétique, au moins cutanée et sanguine, de toute gennellité monozygote composée de partenaires dissemblables.

Deux mécanismes entrent en jeu :

— mécanisme contemporain de la séparation des ébauches gennellaires,

— mécanisme d'échange cellulaire qui débute avec la circulation commune aux deux embryons.

Ainsi donc, dans un premier temps, se crée l'aberration chromosomique qui va entraîner deux catégories de clones cellulaires, les uns normaux XX ou XY, les autres aberrants XO. L'échange cellulaire s'effectue dans un second temps entraînant le développement d'un syndrome de Turner chez l'embryon dont le clone cellulaire aberrant est prédominant, n'entraînant aucune anomalie chez l'autre.

2. *Problème du syndrome de Turner familial*

Ce problème a été très étudié par Jossa, Grouchy, Frézal et Lamy.

Ils relèvent 12 cas décrits dans la littérature.

Leur étude leur a permis de distinguer deux groupes décrits comme syndrome de Turner familial :

— Un premier groupe, numériquement le plus important, dont le tableau clinique est peu marqué et que les auteurs eux-mêmes hésitent à classer comme syndrome de Turner, préférant la dénomination de « aménorrhée primaire ».

— Un deuxième groupe caractérisé par un tableau clinique complet, avec absence de chromatine sexuelle. Le syndrome de Turner familial vrai et dont le nombre est extrêmement restreint puisque deux cas seulement sont connus : une observation de Broehncke et une observation de ces auteurs.

Sur le plan étiologique, deux groupes :

— Le groupe XX, qui pourrait être dû à une maladie récessive autosomique, hypothèse qui nous paraît peu valable car l'existence du caryotype normal n'exclut en aucune façon la possibilité, soit de mosaïque, soit de malformation du chromosome non décelée. Ce travail datant de 1963.

— Le groupe XO, plus rare, où il semble toutefois bien difficile d'admettre l'existence d'un facteur héréditaire favorisant la non-disjonction gamétique ou la perte d'un chromosome au cours de la première mitose.

3. *Problème de la durée de vie des turnériens*

Une loi de pathologie chromosomique générale indique qu'une aberration chromosomique entraîne un raccourcissement de la durée de vie moyenne. Les individus porteurs d'un syndrome de Turner semblent ne pas devoir échapper à cette loi, quoique toutefois aucun travail précis n'ait été fait sur ce sujet.

4. *Problème*
association syndrome de Turner et cancer

Nous n'avons pu retrouver de travaux sur ce sujet dans la littérature. Seules quelques observations très rares

font état de leucémie aiguë au cours d'un syndrome de Turner.

Le nombre de ces cas était trop faible, ils ne permettent pas de porter une conclusion valable.

TRAITEMENT

I. ACTION SUR LA CROISSANCE

— L'hormone de croissance ne semble pas avoir de résultats, ceci s'explique si l'on se réfère à la physiopathologie des troubles de la croissance; en effet, les taux de S.T.H. sont normaux, parfois même augmentés et il s'agirait d'une anomalie de réceptivité du cartilage de conjugaison à cette hormone. Il faut toutefois noter que des auteurs ont eu des résultats sur la croissance de turnériens par un traitement de S.T.H., mais ces observations semblent bien esseulées par rapport à la multitude de publications démontrant le contraire.

— Les anabolisants protidiques peuvent dans certains cas avoir une action valable. Johanson, Brasel et Blizzard ont traité 26 filles présentant une dysgénésie gonadique par la fluoxymestérone pendant un temps variable de 7 à 30 mois. L'âge de ces jeunes filles se situant entre 8 et 18 ans. Les résultats que rapportent ces auteurs sont intéressants, car ils ont noté une augmentation de la vitesse de croissance comparativement à d'autres jeunes filles non traitées. La durée du traitement pour obtenir un résultat ayant été de 18 mois au minimum. Des effets secondaires ont été fréquents mais jamais sévères et toujours réversibles.

D'autres anabolisants non hormonaux ont été utilisés, mais il semble d'après les résultats que les gains soient peu sensibles, encore qu'ils ne soient jamais négligeables même s'ils ne sont que de 1 à 2 cm.

— Les extraits thyroïdiens n'ont aucun effet

— Enfin, il faut signaler que la mise en route des cycles artificiels par les œstrogènes provoque parfois mais non toujours une accélération de la croissance, momentanée puisque très vite le traitement aboutit à une soudure des cartilages de conjugaison.

II. PUBERTÉ PROVOQUÉE ET CYCLES ARTIFICIELS

Comment instituer ce traitement ?

— Soit une œstrogénothérapie seule, soit associée à une hormone à effet luthéinique dont le seul effet sera de parfaire les cycles obtenus avec les œstrogènes. Lisser, de parfaire les cycles obtenus avec les œstrogènes. Lisseb, par ce moyen, a obtenu d'excellents résultats.

— Soit l'association œstrogènes - progestérone qui, si les résultats ne sont pas bien différents de ceux obtenus avec l'œstrogénothérapie seule, peuvent par la plus grande régularité des cycles et l'abondance des menstruations obtenus avoir un rôle psychothérapique plus important.

Quand les utiliser ?

Tous les auteurs semblent d'accord pour n'utiliser l'œstrogénothérapie associée ou non que lorsqu'une stabilisation de la croissance s'est effectuée. En effet, les œstrogènes ont une action bloquante par soudure prématurée des cartilages de conjugaison. Cette stabilisation a été chiffrée à 2 cm par an pendant deux ans.

III. RÉSULTATS

Le bénéfice de cette thérapeutique est considérable. Sur le plan organique c'est une transformation progressive mais parfois rapide des caractères sexuels, la morphologie féminine s'affirme, les organes génitaux externes et internes se développent ainsi que les seins, la pilosité s'intensifie.

Cette féminisation morphologique s'accompagne souvent de transformations profondes du psychisme, l'intelligence s'éveille, la coquetterie apparaît, les relations

avec le monde extérieur et notamment l'entourage se modifient.

Parfois cette évolution psychique peut faire place à un état dépressif occasionné souvent par l'annonce de la stérilité et par la prise de conscience de ses anomalies. Il nous semble souhaitable, comme le suggère dans sa thèse M^me^ MANAUD, de préparer ces jeunes filles par une psychothérapie préventive.

La chirurgie réparatrice, dans quelques cas (ptérygium important, malformation disgracieuse, micrognathisme, rétrognathisme, ptosis important, etc.), a pu apporter un effet bénéfique non négligeable sur le plan esthétique, avec un important retentissement sur le psychisme.

CONCLUSIONS

— Turner définissait le syndrome qui porte son nom comme « l'association d'un nanisme, d'un pterygium coli et d'une agénésie ovarienne ».

Cette définition ne peut plus être admise car le pterygium coli n'est en fait rencontré que dans une très faible proportion et que l'agénésie ovarienne, quoique étant la plus fréquemment retrouvée, n'est pas nécessaire pour affirmer ce syndrome.

— Certains ont défini le syndrome de Turner comme l'association d'un syndrome dysmorphique, d'anomalies viscérales associées, d'agénésie ovarienne correspondant sur le plan génétique à une anomalie structurale ou quantitative du chromosome X.

Cette définition nous semble trop large pour être, elle aussi, admise.

— Entre ces deux extrêmes, peut-on trouver une définition ? Doit-elle être restrictive ou non ? Doit-elle être clinique ou génétique ?

Ces différentes questions montrent la complexité du problème. Aucune ne nous semble à l'heure actuelle satisfaisante.

Ni la définition clinique, car :

— extrême variabilité de la symptomatologie dysmorphique, avec une seule constante, le retard statural;

— multiplicité des signes viscéraux associés, parmi lesquels les atteintes cardiaques, rénales et oculaires nous semblent les plus courantes;

— syndrome gonadique variable, avec nette prédominance de l'agénésie.

Ces trois éléments aboutissent donc à des tableaux très variés, dans notre série nous n'avons pas retrouvé d'unicité clinique.

Ni la définition génétique, car :

— Si la théorie de Ferguson, à savoir que « la monosomie du bras court de X, de même que la perte non définie du chromosome Y, sont responsables de la petite taille et des stigmates », explique un certain nombre de cas de Turner, elle ne les explique pas tous.

— Notons, de plus, que cette théorie ne fait pas l'unanimité. Klevit, notamment, la trouve trop stricte quant à la localisation de ces loci, sans toutefois apporter de preuves contraires très convaincantes. En effet, dans le groupe XO/XX, seuls 80 % des cas ont une petite taille, 75 % un thorax en bouclier, 50 % une brièveté du 4e métacarpien, 7 % seulement des anomalies cardiaques, 90 % une agénésie ovarienne globale. En aucun cas l'on retrouve 100 % comme le voudrait cette théorie.

Personnellement, il nous semble falloir ajouter deux autres éléments en dehors de la formule chromosomique propre pour donner une définition génétique complète. Ces deux éléments sont le moment où va se former l'aberration chromosomique, et la localisation tissulaire de cette aberration. Mais ces deux éléments pour le moment ne peuvent être envisagés, car les connaissances génétiques nécessaires ne sont pas encore acquises; il faut donc se contenter d'une définition large, temporaire, qui sera, lorsque la génétique aura progressé, remplacée par une définition plus restrictive et précise.

En attendant cette définition, nous proposerons donc une classification du syndrome de Turner en quatre catégories sur des critères génophénotypiques :

1° Le groupe groupant les caryotypes :

— XO,

— mosaïques contenant XO,

dans lequel le tableau clinique est le plus complet, associant des anomalies morphologiques, des malformations viscérales associées et une dysgénésie ovarienne.

2° Le groupe associant les caryotypes :

— XX_I long (X_I = isochromosome du bras long),

— XX court (X court = délétion du bras court), qui diffèrent sur le plan clinique par l'absence ou le petit nombre de malformations viscérales associées.

3° Le groupe XX (à caryotype normal). Groupe d'attente qui tendra de plus en plus à se démembrer, notamment avec les progrès techniques du caryotype et dont certaines observations nous semblent dès maintenant des mosaïques ou des anomalies structurales non décelées.

4° Le groupe de Turner mâle à caryotype XO/XY ou XY, caractérisé sur le plan clinique par l'association de stigmates turnériens, d'une dysgénésie gonadique et d'une masculinisation plus ou moins importante.

A ce groupe il nous semble falloir rattacher les malades à caryotype X_S (S = chromosome petit anormal) qui présente un tableau clinique très près du précédent. Ce chromosome S représente vraisemblablement un chromosome Y anormal.

Nous excluerons les cas à caryotype XX long,
XX_I court,
dans lesquels les stigmates sont absents, seule l'agénésie ovarienne est présente. Il nous semble qu'il faille les exclure du syndrome et les classer dans le cadre plus général des dysgénésies gonadiques.

Enfin, nous terminerons par l'étude du pronostic de cette affection.

Il est grave pour deux raisons :

— ce sont des enfants dysharmonieux sur le plan physique,

— ce sont des enfants qui seront à jamais stériles.

L'on conçoit donc toute la valeur du double traitement :

— psychothérapique, pour amener l'enfant à accepter sa disharmonie physique;

— hormonal, qui visera l'obtention d'un phénotype le plus proche des critères de normalité.

Vu : *Le Président,*

R. SOREL.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 26 octobre 1970.

Le Président du Conseil de l'Université Paul-Sabatier,

Louis LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

1. Acheson (R.M.) and Zampa (G.A.). — Squeletal maturation in ovarian dysgenesis and Turner's syndrome. *Lancet,* 1961, *1,* 917.

2. Albeaux-Fernet (M.). et Deribreux (J.). — Les retards de croissance d'origine cérébrale. (A propos des cas étiquetés : syndrome de Turner-Albright). *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1949, 424.

3. Albright (F.), Smith (P.H.) and Fraser (R.). — A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature; a report of 11 cases with a digression on hormonal control of axillary and pubic hair. *Amer. J. Med. Sc.,* 1942, *204,* 625.

4. Almquist (S.), Lindsten (J.) and Lindvall (N.). — Linear growth, sulfation factor activity and chromosome constitution in 22 subjects with Turner's syndrome. *Acta Endocr.,* 1963, *42,* 168.

5. Archibald (R.M.), Finby (W.) and Vito (F. de). — Endocrine signifiance of short metacarpals. *J. Clin. Endocr. Metabol.,* 1959, *19,* 1312.

6. Barr (M.L.) and Bertran (L.E.). — A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. *Nature* (London), 1949, *163,* 676.

7. Baué (G.). — Syndrome turnérien avec chromosome en anneau et daltonisme. Etude de l'origine du chromosome atypique. Soc. Nation. Gynécol. Obstét. France, Nancy, 1967. In *Bull. Féd. Soc. Gynécol. Obstét.*, 1967, *19*, 343.

8. Bertrand-Fontaine (M^me^) et Fèvre (M.). — Pterygium coli. *Presse Méd.*, 1943, *51*, 178.

9. Bierber (G.). — Bonnevie-Ulrich syndrome associated with congenital heart disease (Ebstein syndrome). *Rev. Clin. Pediat.*, 1960, *65*, 48.

10. Blervacque (A.), Constantinides (G.) et Dufour (D.). — Les manifestations ophtalmologiques dans le syndrome de Turner. Soc. Ophtalm. Nord. Séance du 25 février 1968. In *Bull. Soc. Ophtalm. France*, 1968, *68*, 589.

11. Bricaire (H.), Tourneur (R.), Leprat (J.) et De Gennes (L.). — Les dysgénésies gonadiques avec hémorragies génitales pseudomenstruelles. *Presse Méd.*, 1961, *69*, 425-427.

12. Bricaire (H.), Joly (J.) et Aimez (P.). — Une nouvelle observation du syndrome dit de Turner chez le mâle. *Ann. Endocrinol.*, 1967, *28*, 78-84.

13. Carletti (B.) et Brunelli (L.). — La chromatographie des 17 cétostéroïdes urinaires dans le syndrome de Turner. *Minerva Péd.*, 24 mars 1962, *14*, n° 12, 323.

14. Cassano (C.), Andreani (P.), Carratu (R.), De Martino (C.). — Caryotype, histologie, hormonologie et clinique dans le syndrome de Turner. *Minerva Péd.*, 31 mars 1965, *17*, n° 11, 641.

15. Cruveiller (J.) et Lafourcade (J.). — La dystrophie turnérienne du garçon. In *Journées Parisiennes Pédiatrie*, 1 volume, Flammarion, Paris, 1968, 215.

16. Dalla Palma (L.) et Cavina (C.). — Syndrome de Turner : aspects radiologiques. *Radiologia Clin. Biol.*, 1966, *35*, n° 2, 65.

17. Del Castillo (E.B.), De La Balze (F.A.), Argonz (J.). — Syndrome of rudimentary ovaries with œstrogenic insufficiency and increase in gonadotropins. *J. Clin. Endocr. Metabol.*, 1947, *7*, 385-422.

18. Del Castillo (E.B.) et Argonz (J.). — Syndrome de l'ovaire rudimentaire. *Ann. Endocr.*, 1951, *12*, 121-149.

19. Del Castillo (E.B.) et Argonz (J.). — Œstrogen treatment in cases of rudimentary ovary syndrome. *Acta Endocr.* (Kbh.), 1954, *15*, 299-312.

20. Desclaux (P.), Soulairac (A.) et Morlon (C.). — Pterygium coli avec arriération mentale. *Arch. Franç. Pédiatr.*, 1950, *7*, 175-178.

21. Desclaux (P.), Soulairac (A.) et Delaville (M.). — Syndrome de Turner avec troubles mentaux. *Ann. Endocr.*, 1952, *13*, 670-674.

22. Dupuis (C.), Nuyts (J.P.), Bombart (E.). — Les malformations cardio-vasculaires dans le syndrome d'Ulrich-Turner. *Ille Médical*, 1967, *12*, 421.

23. Dupuis (C.), Nuyts (J.P.), Maillard (E.), Bouvier (C.), Lefebvre (P.), Fontaine (G.) et Gaudier (B.). — Le syndrome dit de « Turner mâle » (à propos de six observations). *Arch. Franç. Péd.*, 1968, *25*, 511.

24. Engel (E.), Forbes (A.P.). — Cytogenetic and clinical findings in 48 patients with congenitally defective or absent ovaries. *Medicine*, 1965, *44*, 135.

25. Enjalbert (A.) et Coll. — Syndrome de Turner et coarctation aortique atypique. *Rev. Méd. Toulouse*, 1966, *11*, 651-656.

26. Enrengut (W.). — Das chromosomengeschlecht bei Gonadenmangel und die differenzierung der Geschlechtsorgane. *Z. Kinderheilk.* (Berlin), 1955, *77*, 322-335.

27. Elliot (G.A.), Sandier (A.) and Rabinowitz (D.). — Gonadal dysgenesis in three sisters. *J. Clin. Endocr. Metabol.*, 1955, *19*, 995-1003.

28. Ezes (H.). — Infantilionanisme avec agénésie ovarienne et rétrécissement de l'isthme aortique. *Ann. Endocr.*, 1949, *10*, 258-268.

29. Ezes (H.). — Considérations sur la nature et le déterminisme du syndrome de Turner. *Gynec. et Obst.*, 1949, *48*, 390-396.

30. Ferguson, Smith (M.A.) and Johnston (A.W.). — Chromosome abnormalities in certain diseases of man. *Ann. Intern. Med.*, 1960, *53*, 539-571.

31. Ferguson, Smith (M.A.), Johnston (A.W.) and Handmaker (A.D.). — Primary amentia and micro orchidism associated with an XXXY sex chromosome constitution. *Lancet*, 1960, *1*, 184-187.

32. Ferjus (S.M.). — Les agénésies ovariennes. *Thèse Méd.*, Paris, 1955, n° 721, 54 p. dact.

33. Ferrante (E.), Vignetti (P.) et Capotorti (L.). — Syndrome de Turner XO et translocation D/D transmise par voie paternelle chez l'enfant. *Minerva Péd.*, 17 nov. 1966, *18*, n° 35, 2077-2082.

34. Ferrier (P.), Bamatter (F.) et Kelein (D.). — Dystrophie musculaire (Duchenne) chez une fille ayant un syndrome de Turner. *J. Med. Genetics*, mars 1965, *2*, 38. In *Internat. Med. Dig.*, juil. 1965, *81*, n° 7, 282.

35. Ferrier (P.E.), Perrier (S.A.). — Turner's phenotype in the male. *Pediatrics*, 1967, *40*, 575.

36. Ferrier (P.). — Une affection protéiforme : le syndrome de Turner ou dysgénésie gonadique. *Méd. et Hyg.*, 7 mars 1962, *20*, n° 539, 183-184.

37. Flavell (G.). — Webbing of the neck with Turner's syndrome in the male. *Brit. J. Surg.*, 1943, *31*, 150.

38. Fontaine (M.J.G.). — A propos d'un cas de syndrome de Turner avec anomalie de la fonction thyroïdienne. *Thèse*, Paris, 1961, n° 154, 59 p.

39. Ford (C.E.). — Human cytogenetics; its present place and future possibilities. *Amer. J. Hum. Genet.*, 1960, *12*, 104.

40. Ford (C.E.), Jones (K.W.), Polani (P.E.), Almeida (J.C. de), Briggs (J.H.). — A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*, 1959, *1*, 711-713.

41. Fraccaro (M.), Kaijser (K.), Lindsten (J.). — Chromosome complement in gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*, 1959, *1*, 886.

42. Fraccaro (M.), Kaijser (K.) and Lindsten (J.). — Chromosomal complement in parents of patient with gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*, 1959, *2*, 1090.

43. Fraccaro (M.), Ikkod (D.), Lindsten (J.), Luft (R.) and Kaijser (K.). — A new type of chromosomal abnormality in gonadal dysgenesis. *Lancet*, 1960, *2*, 1144.

44. Fraccaro (M.), Kaijser (K.) and Lindsten (J.). — Further cytogenetical observations in gonadal dysgenesis. *Ann. Hum. Genet.*, 1960, *24*, 205-211.

45. Fraccaro (M.), Gemzell (C.) and Lindsten (J.). — Plasma level of growth hormone and chromosome complement in four patients with gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Acta Endocr.*, 1960, *34*, 496-507.

46. Fraccaro (M.), Kaijser (K.) and Lindsten (J.). — Somatic chromosome complement in continuously cultured cells of two individuals with gonadal dysgenesis. *Ann. Hum. Genet.*, 1960, *24*, 45-61.

47. Fraccaro (M.). — Testicular germinal dysgenesis (Male Turner's syndrome). *Acta Endocr.* (Kbh.), 1961, *36*, 89-114.

48. Frey (H.M.), Hoffman (D.L.). — Gonadal dysgenesis associated with hypothyroidism. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic.*, 1959, *34*, 442-447.

49. Gennes (J.L. de), Grouchy (J. de) et Lamy (M.). — Dysgénésie gonadique et malformation de type turnérien chez un individu phénotypiquement et chromosomiquement masculin. *Sem. Hôp. Suppl., Ann. Pédiat.*, 1963, *39*, 794/P 182-799/P 187.

50. Gilbert-Dreyfus, Savoie (J.C.), Sebaoun (J.), Belaisch (J.). — Syndrome de Turner avec rein en fer à cheval et hypertension artérielle. *Ann. Endocr.*, 1956, *17*, 506-507.

51. Goldwasser (J.). — Ein Fall von Aplasia Ovariorum mit pluriglandulärer dysfunction und mit durch Transplantation von Ovarium behobener amenorrhoë. *Arch. F. Gynäk.*, 1933, *153*, 166-180.

52. Goldberg (M.B.), Scully (A.L.), Solomon (I.L.) and Steinbach (H.L.). — Gonadal dysgenesis in phenotypic female subjects. A review of eighty-seven case, with cytogenetic studies in fifty-three. *Am. J. of Medic.*, 1968, *45*, 529.

53. Grailly (R. de), Leuret (J.P.) et Rivière (J.). — Le syndrome de Turner et ses variantes. *Sem. Hôp. Paris*, 4-12 août 1960, *36*, n° 36-37, 2124-2126.

54. Greither (A.), Schluter (I.) et Walimeier (E.). — Syndrome de Turner: analyse de la personnalité des sujets, enfant et adulte, présentant un syndrome de Turner. *Deutsche Med. Wschr.*, 10 mars 1967, *92*, n° 10, 417-422.

55. Grossmann (E.R.). — Pituitary gonadotropins in gonadal dysgenesis. Age of appareance and variability in amount of follicle-stimulating hormone (F.S.H.) in urine. *Pediatrics* (Springfield), 1960, *25*, 298-303.

56. Grouchy (J. de). — Le syndrome de Turner. *Rev. Méd.*, 1964, n° 17, 951.

57. Grouchy (J. de). — XX/XO mosaicism in Turner's syndrome. Two further cases. *Lancet*, 1961, *1*, 1369-1371.

58. Grouchy (J. de), Lamy (M.), Yaneva (H.), Salomon (Y.), Netter (A.). — Further abnormalities of the X chromosome in primary amenorrhoea or in severe obligomenorrhoea. *Lancet*, 1961, *2*, 777-778.

59. Grouchy (J. de). — Mosaïques intéressant le chromosome X dans le syndrome de Turner. *Sem. Hôp. Paris, Suppl. Ann. Pédiat.*, 1963, *39*, 769/P 157-774/P 162.

60. Grouchy (J. de), Klotz (H.P.), Massin (J.P.), Chimènes (H.) et Nathan-Kahn (J.). — Un nouveau cas de mosaïque XX/XO dans un syndrome de Turner. *Sem. Hôp. Paris*, 1962, *38*, 3205-3208.

61. Grouchy (J. de) et Lamy (M.). — Mosaïque X/X. Mosaïque physiologique chez la femme. *Sem. Hôp. Paris, Suppl. Ann. Pédiat.*, 1963, *39*, 765/P 153-768/P 156.

62. Grouchy (J. de), Josso (N.), Gennes (J.L. de), Hennequet (F.), Ribier (J.), Frezal (J.) et Lamy (M.). — Mosaïques intéressant le chromosome X dans le syndrome de Turner. *Ann. Pédiat.*, 1963, *39*, 157.

63. Grouchy (J. de), Blondet (P.), Royer (P.), Vermeil (G.) et Lamy (M.). — Syndrome de Turner et caryotype à 47 chromosomes. *Ann. Génét.*, 1963, *6*, 25.

64. Grouchy (J. de) et Job (J.C.). — Syndrome de Turner avec caryotype XY. *Ann. Génét.*, 1965, *8*, 95.

65. Grumbach (M.M.), Van Winck (J.J.) and Wilkins (L.). — Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis) : relationship to male pseudohermaphroditism and theories of human sex differentiation. *J. Clin. Endocr. Metabol.*, 1955, *15*, 1161-1193.

66. Grunbach (M.M.) and Morishima (A.). — An XXX/XX/XO sex chromosome constitution in gonadal dysgenesis and other examples of sex chromosome mosaïcism in man. *Am. J. Dis. Child.*, 1961, *102*, 691.

67. Guenther (H.). — Der Anomaliekomplex « dysplasia myodesmogonica ». *Endokrinologie* (Allemagne), 1955, *32,* 164-178.

68. Guinet (P.), Laurent (M^me^ C.) et Robert (M.). — Les corrélations anatomo-cliniques et cytogénétiques dans les dysgénésies gonadiques. *Rev. Lyon Méd.,* 1968, *17,* 995.

69. Haddad (H.M.) and Wilkins (L.). — Congenital anomalies with gonadal dysplasia. Review of 55 cases. *Pediatrics* (Springfield), 1959, *23,* 885-902.

70. Harvier (P.), Gournay (J.J.), Camus (J.L.) et Vissian (L.). — Infantilisme ovarien (Syndrome de Turner). *Paris Méd.,* 1948, *135-136,* 281-286.

71. Hausser (F.), Alliez (J.), Boukson (G.) et Chappaz (J.). — Etat confusionnel puis névrotique après traitement d'un syndrome de Turner. *Ann. Méd. psychol.,* juillet 1961, *119,* n° 2, 376.

72. Heller (R.H.). — The Turner phenotype in a male. *J. Pediatr.,* 1965, *66,* 48.

73. Hertz (R.), Cromer (J.K.) and Westfall (B.B.). — A case of ovarian agenesis with normal urinary gonadotropin titer. *J. Clin. Endocr. Metabol.,* 1950, *10,* 610-614.

74. Hoffenberg (R.), Jackson (W.P.U.) and Muller (W.H.). — Gonadal dysgenesis with menstruation : a report of two cases. *J. Clin. Endocr. Metabol.,* 1957, *17,* 902-907.

75. Holt (S.B.) and Lindsten (J.). — Dermatoglyphic anomalies in Turner's syndrome. *Ann. Hum. Génét.,* 1964, *28,* 87.

76. Hortling (M.) and Jaameri (K.E.U.). — Therapeutic trials in dwarfs of the type know as Turner's syndrome. *Acta Endocr.* (Danemark), 1953, *13,* 97-108.

77. Hortling (M.). — Congenital kidney anomalies in « Turner's syndrome ». *Acta Endocr.* (Danemark), 1955, *18,* 548-552.

78. Huguenin (A.). — Agénésie utéro-ovarienne et dystrophies osseuses congénitales (Syndrome de Turner). *L'Algérie Méd.*, 1950-1951, 161-167.

79. Hustinx (T.W.J.). — A X-ring chromosome in a Turner patient without a specific peripherical localization. Proc. of the XI Int. Cong. of Genetics. The Hague, 1963, 1 volume.

80. Hustinx (T.W.J.), Stoelinga (G.B.). — A ring X chromosome in part of the somatic cells of a patient with somme characteristics of the Turner's syndrome. *Genetica*, 1964, *35*, 1.

81. Jacobs (P.), Keay (A.J.). — Somatic chromosomes in a child with Bonnevie-Ulrich syndrome. *Lancet*, 1959, *2*, 733.

82. Jacobs (P.A.), Hardnen (D.G.), Court-Brown (W.M.), Goldstein (J.), Close (H.G.), Mac Gregor (T.N.), Mac Lean (N.) and Strong (J.A.). — Abnormalities involving the X chromosome in women. *Lancet*, 1960, *1*, 1213-1216.

83. Jacobs (P.A.), Hardnen (D.G.), Buckton (K.), Court-Brown (W.M.), King (M.), Mc Bride (J.), Mc Gregor (T.) and Mc Lean (N.). — Cytogenetics studies in primary amenorrhea. *Lancet*, 1961, *1*, 1183.

84. Jacobs (P.A.). — Structural abnormalities of the sexe chromosomes. *Br. Med. Bull.*, 1969, *25*, 94.

85. Jeune (M.), Bertrand (J.), Deffrenne (P.) et Forget (H.). — Fréquence des malformations de l'arbre urinaire au cours du syndrome de Turner. Etude de 24 cas. *Pédiatrie*, Lyon, 1962, *17*, 897-907.

86. Jeune (M.), Bertrand (J.), Deffrenne (P.) et Forget (H.). — Fréquence des anomalies rénales dans le syndrome de Turner chez l'enfant. *Ann. Endocr.*, 1963, *24*, 856-858.

87. Job (J.C.), Grouchy (J. de) et Cukier (J.). — Pseudo-hermaphrodisme masculin asymétrique et mosaïque XX/XO. *Rev. Franç. Et. Clin. Biol.*, 1963, *8*, 379-386.

88. Job (J.C.), Canlorbe (P.) et Rossier (A.). — Aspects cliniques du syndrome de Turner chez l'enfant. *Ann. Pédiatr.*, 1966, *13*, 119.

89. Job (J.C.). — Le diagnostic du syndrome de Turner avant l'âge de la puberté. *Concours Médical*, 1968, *90*, 5971-5978.

90. Josso (N.). — Le syndrome de Turner familial. Etude de deux familles avec caryotype XO et XX. *Sem. Hôp., Suppl. Ann. Pédiat.*, 1963, *39*, 775, p. 163, 778, p. 168.

91. Jost (A.). — Castration de l'embryon femelle de lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1946, *140*, 1174.

92. Jost (A.). — Influence de la décapitation sur le développement du tractus génital et des surrénales de l'embryon de lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1948, *142*, 273-275.

93. Jost (A.). — L'étude physiologique de la différenciation embryonnaire du sexe et l'interprétation des diverses anomalies sexuelles. *Schweiz. Med. Wschr.* (Basel), 1957, *87*, 275-278.

94. Klotz (H.P.). — Coexistence d'un infantilonanisme, d'une agénésie ovarienne et d'anomalies pyélo-urétales. (Contribution à la pathogénie du syndrome de Turner et du nanisme rénal). *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, 608-611.

95. Klotz (H.P.) et Fournier (E.). — Place de l'agénésie ovarienne dans le syndrome de Turner. *Ann. Endocr.*, 1954, *15*, 139-140.

96. Klotz (H.P.), Merger (R.) et Avril (J.). — Syndrome de Turner chez deux sœurs issues de cousins germains. Considérations pathogéniques. *Ann. Endocr.*, 1956, *17*, 43-46.

97. Klotz (H.P.), Chimènes (H.), Nathan-Kahn (Mme J.), Robel et Tutin. — Aplasie des petites lèvres, infantilisme génital et sclérose ovarienne chez des femmes présentant un sexe génétique mâle. *Ann. Endocr.*, juil.-août 1958, *19*, n° 4, 751-767.

98. Klotz (H.P.), Gorins et Sors (Ch.). — Syndrome de Turner et sexe génétique. *Ann. Endocr.*, 1956, *17*, 47-50.

99. Klotz (H.P.). — Ovaires non fonctionnels, infantilisme génital et type négatif de chromatine. *J. of Clin. Endocr.*, fév. 1960, *20*, n° 2, 327-329.

100. Klotz (H.P.) et Xirau (J.). — Un nouveau cas d'ovaire non fonctionnel. *Sem. Hôp. Paris*, 1962, *38*, 3208-3210.

101. Kosowicz (J.). — Changes in the medial tibial condyle. A common finding in Turner's syndrome. *Acta Endocr.* (Kbh.), 1959, *31*, 321-323.

102. Kosowicz (J.). — The carpal sign in gonadal dysgenesis. *J. Clin. Endocr. Metabol.*, 1962, *22*, 949-952.

103. Kunstadter (R.H.) and Tulsky (A.). — Diagnostic transabdominal pneumoperitoneum in children. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1954, *68*, 819-829.

104. Kurkdjian (S.). — Le syndrome de Turner chez l'homme. *Thèse de Médecine*, Paris, 1966.

105. Lafourcade (J.) et Réthore (M.O.). — Les dermatoglyphes. In *Journées Parisiennes de Pédiatrie*, 1 volume, Flammarion, Paris, 1967, 87.

106. Lamy (A.), Frézal (J.) et Thiriez (H.). — Détermination du sexe chromatinien dans dix cas de syndrome de Turner. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1956, 146-150.

107. Lamy (M.) et Frézal (J.). — Le syndrome de Bonnevie-Ulrich et ses rapports avec le syndrome de Turner. *Ann. Génét.*, 1957, *6*, 131.

108. Lamy (M.). — Dysgénésie gonadique. Phénotype féminin, caryotype XY. *Rev. Franç. Et. Clin. Biol.*, 1963, *8*, 264-269.

109. Lamy (M.), Josso (N.), Grouchy (J. de) et Bitan (A.). — Anomalies des gonosomes. Maladies humaines par aberration chromosomique. XX[e] Congrès des Pédiatres de Langue Française, 1965. *Expansion Scientif. Française*, t. III, p. 41.

110. Launay (C.), Bach (C.), Jolly (G.), Lacroux (Mme A.) et Thiriez (H.). — Un cas de syndrome de Turner. Apport de la détermination du sexe chromatinien au diagnostic précoce. *Arch. Franç. Péd.*, nov. 1962, *19*, n° 9, 1277-1279.

111. Lejeune (J.), Lafourcade (J.), Salmon (C.) et Turpin (R.). — Translocation familiale 2-22. Association à un syndrome de Turner Haplo-X. *Ann. Génét. (suppl. Sem. Hôp. Paris)*, 1963, *6*, n° 1.

112. Lemli (L.), Smith (D.). — The XO Syndrome : A study of the differenciated phenotype in 25 patients. *J. Pediatr.*, 1963, *63*, 577.

113. Lessell (S.) et Forbes (A.P.). — Signes oculaires dans le syndrome de Turner. *Arch. of Ophth.*, août 1966, *76*, n° 2, 211-213.

114. Lewis (F.J.), Poulding (R.H.), Easham (R.D.). — Acute leukaemia in XO/XX mosaïc. *Lancet*, 1963, *2*, 306.

115. Lewitus (Z.). — I 131 uptake in Turner's syndrome. *J. Clin. Endocr. Metabol.*, 1962, *22*, 659-660.

116. Lichtwitz (A.), Grivaux (M.) et Delaville (M.). — Deux cas de nanisme avec insuffisance ovarienne totale et hypersécrétion d'hormone gonadotrope (Syndrome de Turner). *Sem. Hôp. Paris*, 1948, *24*, 2823-2835.

117. Lichtwitz (A.), Grivaux (M.), Simon (G.) et Delaville (M.). — Traitement des nanismes par les hormones génitales. *Sem. Hôp. Paris*, 1949, *25*, 185-197.

118. Lindsten (J.). — New type of chromosomal mosaicism in ovarian dysgenesis. *Lancet*, 1961, *1*, 1228-1229.

119. Lindsten (J.), Tillinger (H.G.). — Self perpetuating ring in a patient with gonadal dysgenesis. *Lancet*, 1962, *1*, 593-594.

120. Lindsten (J.). — Source of the X en XO females; the evidence of Xg. *Lancet*, 1963, *1*, 558-559.

121. Lindsten (J.). — The nature and origin of X chromosome aberrations in Turner's syndrome. A cytogenetical and clinical study of 57 patients. Stockholm, Almquist et Wikselle, 1 volume, 1963.

122. Linquette (M.), Fossati (P.), Dupont-Lecompte (J.), Gasnault (J.P.) et May (J.P.). — Les dysmorphies squelettiques au cours du syndrome de Turner. *Lille Médical*, 1967, *12*, 409.

123. Linquette (M.), Fossati (P.), Gasnault (J.P.), Lefèbre (J.) et Hubschma (N.B.). — Les anomalies rénales et urinaires au cours du syndrome de Turner. *Lille Médical*, 1967, *12*, 427.

124. Lisser (H.), Cortis (L.E.), Escamilla (R.F.), Godberg (M.B.). — Syndrome of congenitally ovaries with sexual infantilism, high urinary gonadotropins, short stature and other congenital abnormalities. *J. Clin. Endocr.*, 1947, 7, 665.

125. Loeweinstein (L.) et Nowak (K.). — Un cas de syndrome de Turner avec troubles psychiques. *Polski Tygod. Lek.*, 1965, *20*, n° 14, 527-528.

126. Luers (T.H.), Struck (E.), Nevinny-Stickel (J.). — Self perpetuating ring chromosome in gonadal dysgenesis. *Lancet*, 1963, *2*, 887.

127. Marcel (J.E.). — Syndrome d'agénésie ovarienne et nanisme dit rénal. *C. R. Soc. Franç. Gynéc.*, 1953, *23*, 149-161.

128. Margaret (H.) and Mc Gillivray. — Spontaneous sexual development in a chromatin negative female with XO blood leukocyte caryotype. *Pediatrics*, 1968, *42*, 825.

129. Mastella (G.), Saccomani (F.). — Deux cas de syndrome de Turner. *Minerva Péd.*, 11 août 1961, *1*, n° 31-32, 1014-1033.

130. Mellbin (G.). — Troubles mentaux et syndrome de Turner. *Brit. J. Psychiatry*, 1966, *112*, 145-148

131. Michaux (L.), Duché (D.J.) et Moor (L.). — Les épisodes psychopathiques au cours du syndrome de Turner. (Revue de la littérature à propos d'une observation). *Arch. Franç. Péd.*, nov. 1967, *24*, n° 9, 1079-1080.

132. Milcou (S.M.) et Coll. — Syndrome de Turner avec hydrocéphalie interne, petit-mal et mosaïque chromosomiale XO/XX. *Rev. Sc. Méd.* (Bucarest), 1963, *8*, n° 8, 141-145.

133. Milcou (S.M.) et Coll. — Syndrome de Turner avec schizophrénie et caryotype XO. *Fiziol. Norm. Pat.* (Bucarest), mars-av. 1964, *10*, n° 2, 139-143.

134. Miller (O.J.). — The sex chromosome anomalies. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1964, *90*, 1078.

135. Monrozies (M.), Grynfogel (M.) et Lafage (J.). — Un cas de syndrome de Turner. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, mai-juin 1961, *13*, n° 3, 348-349.

136. Moore (K.L.), Graham (M.A.) and Barr (M.L.). — The detection of chromosomal sex in hermaphrodites from a skin biopsy.

137. Moore (K.L.) and Barr (M.L.). — Nuclear morphology, according to sex in human tissues. *Acta Anat.*, 1954, *21*, 197-208.

138. Moralès (A.), Barreiro (E.) et Cascos (A.S.). — Cytogénétique du syndrome de Turner. *Rev. Clin. españ.*, 15 mai 1964, *93*, n° 3, 165-168.

139. Nedok (A.S.), Garzicic (B.S.), Soldatovic (B.M.). — An association of pseudo-pseudohypoparathyroïdism and gonadal dysgenesis with XO/XX mosaïcism and negative sex chromatin. Pattern in two females. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1968, *10*, 1513.

140. Nicolino (J.), Anselmi (E.) et Vague (J.). — Modifications squelettiques des agénésies gonadales. *Sem. Hôp. Paris*, 1960, *36*, 2565-2570.

141. Pantelakis (S.N.), Chrisostomidou (O.M.), Alexiou (D.), Valaes (T.), Doxiadis (S.A.). — Sex chromatin and chromosome abnormalities among. 10.412 liverborn babies. *Arch. Dis. Childh.*, 1970, *45*, 87.

142. Pascual (S.C.), Pascual-Leone (A.) et Garcia Ferrer (M.T.). — Un cas de dysgénésie gonadique avec syndrome de Turner chez une fillette de 8 ans, ainsi que le diagnostic actuel. *Rev. Clin. españ.*, 30 sept. 1959, *74*, n° 6, 391-394.

143. Pela (G.). — Ennuchismo femminile. *Endocr. e. Pat. Constit.*, 1935, *10*, 558-574.

144. Perrault (M.), Klotz (B.) et Housset (E.). — Deux cas de syndrome de Turner avec surdimutité dans une même fratrie. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 79-84.

145. Pich (G.). — Über den Angeboren Eierstockmangel. *Beitr. z. Path. Anat. e. z. allg. Path.*, 1937, *98*, 218-263.

146. Pierson (M.), Gilgenkrantz (S.), Olive (D.), Dalant (J.), Schaack (J.C.). — Chromosomes sexuels dans sept cas de dysgénésie gonadique de type Turner. *Arch. Franç. Pédiatr.*, 1966, *23*, 1135.

147. Pierson (M.), Gilgenkrantz (S.), Olive (D.). — Anomalies de taille et de structure du chromosome Y. *Pédiatrie*, 1968, *23*, 543.

148. Poitout (M.), Job (J.C.) et Rossier (A.). — Syndrome de Turner. *Médecine infantile*, 1968, *75*, 488.

149. Poitout (M.), Job (J.C.) et Rossier (A.). — Syndrome dit de « Turner mâle ». *Médecine infantile*, 1968, *75*, 490.

150. Polani (P.E.), Hunter (W.F.) and Lennox (B.). — Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of the aorta. *Lancet*, 1954, *2*, 120-121.

151. Polani (P.E.), Lessof (M.H.) and Bishop (P.M.F.). — Colour blindness in ovarian agenesis (gonadal dysplasia). *Lancet*, 1956, *2*, 118-120.

152. Polani (P.E.) et Magnus (I.A.). — Le sexe chromosomique de la peau dans l'agénésie ovarienne. *Lancet*, 11 juin 1955, *268*, n° 6876, 1202-1203.

153. Polonovski (C.I.), Hervé (J.) et Tison (M^lle). — Deux cas de syndrome de Turner. *Arch. Franç. Péd.*, 1959, *16*, n° 9, 1223-1231.

154. Pontonnier (A.), Barraud (M^lle M.), Escourrou (M.) et Espagno (G.). — Un cas de syndrome de Turner. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, nov.-déc. 1960, *12*, n° 5, 637-638.

155. Racort (D.). — Le syndrome de Turner. Considérations cliniques, pathogéniques et thérapeutiques à propos d'une observation originale. *Thèse*, Montpellier, 1955, n° 68.

156. Rainier-Pope (C.R.), Cunningham (R.D.), Nadas (A.S.) et Crigler (J.F.). — Malformations cardiovasculaires dans le syndrome de Turner. *Pediatrics*, juin 1964, *33*, n° 6, 919-925.

157. Rambert (P.), Canivet (J.), Quichaud (J.) et Tissier (M.). — Syndrome de Turner et anomalies rénales congénitales. A propos d'un cas avec rein en fer à cheval et diabète phosphatique. *La Presse Méd.*, 1960, *68*, 1836-1838.

158. Randerath (E.). — Über einen fall von angeborenen Mangel beider Eierstöcke. *Virchow's Arch. f. Path. Anat.*, 1925, *254*, 798-809.

159. Reville (P.), Reys (P.) et Renaud (R.). — Hémorragies intestinales répétées au cours d'un syndrome de Turner-Albright. *Strasbourg Méd.*, juin 1964, *124*, n° 6, 488.

160. Reville (P.), Maurer (C.), Reys (P.) et Renaud (R.). — Malformations vasculaires mésentériques au cours d'un syndrome de Turner-Albright. *Presse Méd.*, 14 janv. 1967, n° 2, 85-86.

161. Romani (J.D.), Loo (H.), Reyes (F.), Loo (P.), Saba (S.) et Parry (J.). — Sur un cas de maladie de Turner. Soc. Méd. Psychol. Séance du 22 mai 1967. In *Ann. Méd. Psychol.*, 1967, *2*, 102-105.

162. Rossi (E.). — Le tableau clinique du status de Bonnevie-Ulrich. *Helvet. Pediatric Acta*, 1945, *1*, 134.

163. Rossi (E.) et Caflisch (A.). — Le syndrome du pterygium : status Bonnevie-Ulrich, dystrophia brevicoli, syndrome de Turner et arthrogryposis multiplex congénital. *Helvet. Pediatric Acta,* 1951, *6,* 119-148.

164. Sabbath (J.C.), Morris (Th. A. Jr.), Menzer-Benaron (D.) et Sturgis (S.H.). — Observations psychiatriques de jeunes filles avec dysgénésie ovarienne. *Psychosom. Méd.,* mai-juin 1961, *23,* n° 3, 224-231.

165. Schachter (M.). — Un cas de syndrome poly-dysmorphique de type Schereschewski-Ulrich. *Rev. Port. Pédiat.,* 1952, *15,* 16-24.

166. Schneck (H.), Sukoff (M.H.) et Sherman (H.H.). — Syndrome de Turner. Revue de la littérature et une observation chez le nouveau-né. *New-York State J. Med.,* 15 juin 1962, *62,* n° 12, 1962-1969.

167. Schneider (R.W.) and Mc Gullagh (E.P.). — Infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus (Turner's syndrome). *Cleveland Clin. Quart.,* 1943, *10,* 112-125.

168. Schurmann (P.). — Über ein fall allgemeinen Infantilismus, bedingt durch Beiderseitigen Eierstöckmangel. *Virchow's Arch. f. Path. Anat.,* 1927, *263,* 649-664.

169. Sellheim (H.). — Endlich ein echter weiblicher Kastratoïd. *Arch. f. Frauenkunde u. Konstitutions Forschung,* 1924, *10,* 215.

170. Serment (H.), Bernard (R.) et Audibert (C.). — A propos de trois nouvelles observations de syndrome de Turner. *Pédiatrie,* 1961, *16,* n° 3, 287-291.

171. Sharpey - Shafer (E.P.). — Case of pterygo-nuchal infantilism (Turner's syndrome) with post mortem findings. *Lancet,* 1941, *2,* 559.

172. Skjelbred (P.). — Ovarian agenesis or the pterygium syndrome. *Arch. Dis. Childr.* (G.B.), 1953, *28,* 8-13.

173. Sparkes (R.), Motulsky (A.). — Hashimoto's disease in Turner's syndrome with isochromosome X. *Lancet*, 1963, *1*, 947.

174. Stahl (A.), Aubert (L.), Arroyo (H.) et Luciani (J.M.). — Translocation familiale D.D. Association à un syndrome de Turner XO/XX. *Ann. Endocr.*, nov.-déc. 1966, *27*, n° 6, 847-860.

175. Swahn (G.), Lenderquist (A.) et Rafstedt (S.). — La gynécographie dans le diagnostic et l'évaluation du traitement du syndrome de Turner. *Acta radiol.*, sept. 1966, *4*, n° 5, 529-535.

176. Tronci (L.). — Infantilisme femminile e aplasia ovarica. *Riv. Ital. di Ginec.*, 1938, *21*, 627.

177. Trucco (E.), Delbue (S.M. de) and Del Castillo (E.B.). — Sindrome del ovario rudimentario en la pubertad. *Acta Endocr. et Gynaeco.* (Porto), 1949, *2*, 209-222.

178. Turner (H.H.). — Syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology*, 1938, *23*, 566-574.

179. Turner (H.H.) and Zanartu (J.). — Ovarian dysgenesis in identical twins; discrepancy between nuclear chromatin pattern in somatic cells and in blood cells. *J. Clin. Endocr. Metabol.*, 1962, *22*, 660-665.

180. Turner (H.H.), Greenblatt (R.B.) and Dominguez (H.). — Syndrome of gonadal dysgenesis and abdominal testis with an XO/XY chromosome mosaicism. *J. Clin. Endocr. Metabol.*, 1963, *23*, 709-716.

181. Turpin (R.), Lejeune (J.), Lafourcade (J.), Chigot (P.), Salmon (C.). — Présomption de monozygotisme en dépit d'un dimorphysme sexuel : sujet masculin XY et sujet neutre haplo X. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1961, *252*, 2945.

182. Turpin (R.), Lejeune (J.). — Les chromosomes humains (caryotype normal et variations pathologiques), 1 volume. Ed. Gauthier-Villard, Paris, 1965.

183. Ulrich (O.). — Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Z. Kinderheilkunde,* 1930, *49,* 271.

184. Ulrich (O.). — Turner's syndrome and status Bonnevie-Ulrich; synthesis of animal phenogenetics and clinical observations on typical complex of develop mental anomalies. *Amer. J. Hum. Genet.,* 1949, *1,* 179-202.

185. Vague (J.). — Un cas de syndrome de Turner. Etude anthropométrique, hormonale et électroencéphalographique. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1951, 1164-1167.

186. Vague (J.), Miller (G.), Codaccioni (J.L.) et Favier (G.). — Infantilinanisme chez deux sœurs; ovaires filiformes et agénésie germinale chez l'une, ovaires infantiles chez l'autre. *Ann. Endocr.,* 1958, *19,* 139-144.

187. Vague (J.), Nicolino (J.) et Anselmi (E.). — La déformation en enclume de l'extrémité supérieure du tibia dans l'agénésie gonadale. *Ann. Endocr.,* 1961, *22,* 40-44.

188. Vague (J.) et Nicolino (J.). — Les dystrophies squelettiques du syndrome de Turner; expérience personnelle récente. *Ann. Endocr.,* 1963, *24,* 482-491.

189. Van Der Werff Ten Bosch (J.J.). — The syndrome of brachymetacarpal dwarfism (pseudo-pseudohypoparathyroidism) with and without gonadal dysgenesis. *Lancet,* 1959, *1,* 69-71.

190. Vernant (P.), Corone (P.), Grouchy (J. de), Gennes (J.L. de). — Le cœur dans le syndrome de Turner-Ulrich. *Arch. Malad. Cœur,* 1966, *6,* 850.

191. Veyt (F. de) et Moia (V.). — Le syndrome de Turner et ses relations avec le status Bonnevie-Ulrich. *Ann. Endocr.,* 1951, *12,* 1111-1118.

192. Walbaum (R.), Boniface (L.), Maillard (E.) et Fontaine (G.). — Les dermatoglyphes dans le syndrome de Turner. *Lille Médical,* 1967, *12,* 405.

193. Wallis (H.). — Etudes psychopathologiques chez l'enfant et l'adolescent atteints de troubles endocriniens. La communication dysgénésie ovarienne et syndrome adréno-génital. *Zschr. Kinderh.*, 1960, *83*, n° 4, 420-453.

194. Wilkins (L.) and Fleischmann (W.). — Sexual infantilism in females. *J. Clin. Endocr. Metabol.*, 1944, *4*, 306-319.

195. Wilkins (L.), Grumbach (M.M.) and Van Wyck (J.J.). — Chromosomal sex in « ovarian agenesis ». *J. Clin. Endocr. Metabol.*, 1954, *14*, 1270-1271.

196. Wilkins (L.). — Dysgénésie gonadale et hermaphrodisme. Leurs relations avec les théories de la différenciation sexuelle. *Marseille Méd.*, 1958, *95*, 581-593.

197. Williams (E.D.), Engel (E.), Forbes (A.P.). — Thyroiditis and gonadal dysgenesis. *New England J. Med.*, 1964, *270*, 805.

198. Wright (N.L.), Summit (R.L.), Ainger (L.E.). — Noonan's syndrome and Ebstein's malformation of the tricuspid valve. *Am. J. Dis. Child.*, 1968, *116*, 367.

199. Zampa (G.A.). — Les altérations du développement squelettique, de la dysgénésie ovarienne et du syndrome de Turner. *Minerva Péd.*, 24 mars 1965, *17*, n° 10, 601.